FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNEE 1963 *No 15*

THESE

PRESENTEE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

PAR

GUTBUB Théo

Né à THIONVILLE

le 20 mai 1934

Ancien Externe des Hôpitaux

ACTION CLINIQUE DU 20 28 MD DANS LES ÉTATS D'AGITATION PSYCHO-MOTRICE

Président : Mr KAMMERER, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNEE 1963 No 15

THESE

PRESENTEE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

PAR

GUTBUB Théo

Né à THIONVILLE

le 20 mai 1934

Ancien Externe des Hôpitaux

ACTION CLINIQUE DU 20 28 MD DANS LES ÉTATS D'AGITATION PSYCHO-MOTRICE

Président : Mr KAMMERER, Professeur

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

MM.

Doyen	FONTAINE
Doyen honoraire	CALLOT
Assesseur	CALLOT

- PROFESSEURS TITULAIRES -

Anatomie	MEYER
Anatomie Pathologique	N...
Biologie Médicale	KLEIN
Chimie Biologique	MANDEL
Embryologie	CLAVERT
Histologie	ARON M.
Histologie	ARON Cl.
Hématologie	WAITZ
Hygiène et Bactériologie	TULASNE
Médecine Légale et Médecine Sociale	CHAUMONT
Parasitologie et Médecine Tropicale	CALLOT
Pharmacologie et Médecine Expérimentale	SCHMID
Physiologie	KAYSER
Physiologie Appliquée	METZ
Physique Biologique	CHEVALLIER
Clinique Chirurgicale A	FONTAINE
Clinique Chirurgicale B	WEISS
Clinique Médicale A	WARTER
Clinique Médicale B	STAHL
Clinique Dermatologique	WORINGER
Clinique de Pédiatrie et Puériculture	SACREZ
Clinique Neurologique	THIEBAUT
Pathologie Nerveuse et Electroencéphalographie	ROHMER
Clinique Gynécologique et d'Accouchement	BURGER
Clinique Ophtalmologique	NORDMANN
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	GREINER
Chaire de Clinique de Pneumo-Phtisiologie	OUDET
Clinique Psychiatrique	KAMMERER
Pathologie Chirurgicale	JUNG
Chaire de Thérapeutique	METZGER
Chaire d'Electro-Radiologie	GROS
Pathologie Expérimentale	STEPHAN
Stomatologie	VEDRINE
Hydrologie	N...

- PRODESSEURS SANS CHAIRE -

Physiologie	MARX
Anatomie	WINCKLER
Anatomie Pathologique	LE GAL
Hygiène et Bactériologie	MINCK
Histologie	MARESCAUX
Hématologie	MAYER G.

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen . . . . . FONTAINE
Doyen Honoraire . . . . . CAILLOT
Assesseur . . . . . CAILLOT

- PROFESSEURS TITULAIRES -

Anatomie . . . . . MAYER
Anatomie Pathologique . . . . . N...
Biologie Médicale . . . . . KUBIN
Chimie Biologique . . . . . MANNS
Embryologie . . . . . CLAVERT
Histologie . . . . . ARON M.
Histologie . . . . . ARON Cl.
Hématologie . . . . . WAITZ
Hygiène et Bactériologie . . . . . TURASNE
Médecine Légale et Médecine Sociale . . . . . CHAUMONT
Parasitologie et Médecine Tropicale . . . . . CAILLOT
Pharmacologie et Médecine Expérimentale . . . . . SCHMID
Physiologie . . . . . KAYSER
Physiologie Appliquée . . . . . VETZ
Physique Biologique . . . . . CHEVALLIER
Clinique Chirurgicale A . . . . . POSTALNE
Clinique Chirurgicale B . . . . . WEISS
Clinique Médicale A . . . . . WAHTER
Clinique Médicale B . . . . . STAEHL
Clinique Dermatologique . . . . . WORINGER
Clinique de Pédiatrie et Puériculture . . . . . SAGNER
Clinique Neurologique . . . . . THIERAULT
Clinique Ophtalmologique . . . . . BOHNERT
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique . . . . . HERGER
Clinique Psychiatrique . . . . . MONTARAN
Clinique de Thérapeutique . . . . . OBERLINGER
Gynécologie Obstétrique . . . . . OUDET
Radiothérapie . . . . . KAUFFMANN
Stomatologie . . . . . JUNG
Urologie . . . . . HEITZER
Cancérologie . . . . . OBOS
Cardiologie . . . . . STAEHLE
Médecine Légale . . . . . VERGNES
Médecine du Travail . . . . . N...

- PROFESSEURS SANS CHAIRE -

Anatomie . . . . . MARX
Anatomie Pathologique . . . . . WINCKLER
Biologie Médicale . . . . . DE GAL
Chimie Biologique . . . . . RINCK
Embryologie . . . . . LAMBOLEY
Histologie . . . . . MAYER G.
Hématologie . . . . . N...

- MAITRE DE CONFERENCES AGREGES -

MM. APROSIO
BATZENSCHLAGER
CHAMBON
CHAMBRON
KARLI
KIRN
KORITKE
LAVILLAUREIX
SCHNEIDER
SCHAFF
WEILL J.D.

- A G R E G E S -

MM. BOCKEL
BOLLACK
BRONNER
BURGHARD
CHAMPY
DORNER
FRANK
GANDAR
HOLLENDER
ISRAEL
JAHN
JUIF
KIENY
KLOTZ
LEVY J.M.
MANTZ
MARCOUX
MULLER J.N.
MULLER P.
SCHWARTZ
WEILL J.P.
WITZ
SIBILLY

- AGREGES LIBRES -

MM. BUCK, FORSTER, KUHLMANN D., KUNTZMANN, VOEGTLIN, BEYER.

- DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE -

M. VEDRINE

- CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE -

MM. MEHL J., TISSIER, MUGLER A., SINGER, MATHIS, Mme MAYER S., MOISE.

- PROFESSEURS HONORAIRES -

MM. BARRE
BENOIT
HANNS
REDSLOB
ROHMER
ROEDERER
VAUCHER
VINTEMBERGER

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque.

-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-=-

A M A F E M M E

A M A F I L L E

A MON PERE

A MA MERE

A MA SOEUR

A MON FRERE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR KAMMERER

Professeur de Clinique Psychiatrique

Nous le remercions de la bienveillance avec laquelle il nous a guidé et conseillé dans nos études psychiatriques.
Nous avons toujours admiré la clarté et la richesse de son enseignement clinique.
Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE L. ISRAEL

dont l'enseignement magistral et les leçons cliniques tiennent une place prépondérante dans notre initiation psychiatrique.
Nous le remercions de nous avoir permis de bénéficier de son expérience.
Qu'il soit assuré de notre sincère gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. ROHMER

dont nous avons suivi l'enseignement clinique neurologique avec intérêt et admiration.
Qu'il trouve ici l'expression de nos vifs remerciements.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE DORNER

Nous le remercions d'avoir bien voulu accepter de faire partie de notre jury.

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. SINGER

Nous lui sommes reconnaissant de nous avoir permis d'entreprendre ce travail, de nous avoir encouragé et assisté de ses conseils.

AU DOCTEUR R. EBTINGER.

AU DOCTEUR P. GEISSMANN.

I. INTRODUCTION

Dans ce travail nous nous proposons d'étudier les effets thérapeutiques d'une médication d'expérimentation récente, le 20 28 MD, dont l'indication principale est constituée par les états d'agitation.

De nombreuses recherches tant cliniques qu'expérimentales ont suivi les premiers travaux de LABORIT en 1952 sur les propriétés neuro-stabilisatrices de la chlorpromazine. La découverte de cette substance chimique à action psychotrope donna un nouvel essor à la thérapeutique psychiatrique car les essais dans le domaine de la chimiothérapie furent poursuivis avec succès dans les années qui suivirent. Ils aboutirent peu à peu à la constitution d'un arsenal thérapeutique efficace à l'égard de certains syndromes psychiatriques dont l'agitation psychomotrice. L'action sédative de ces nouvelles médications fut mise en évidence notamment par DELAY et ses collaborateurs qui proposèrent la dénomination de neuroleptiques pour les qualifier.

Mais les recherches pharmacologiques dans le domaine des substances à action psychotrope devaient également prendre une orientation différente de celle de la recherche d'un effet uniquement sédatif. On arriva rapidement à élargir l'éventail des ressources psychotropes en y incluant, outre la catégorie des neuroleptiques, d'autre substances à action différente, les tranquillisants et les psychotoniques. Toutes ces substances furent utilisées dans le traitement de fond de la plupart des états psychotiques et névrotiques en cures prolongées, soit isolément, soit associées à d'autres thérapeutiques.

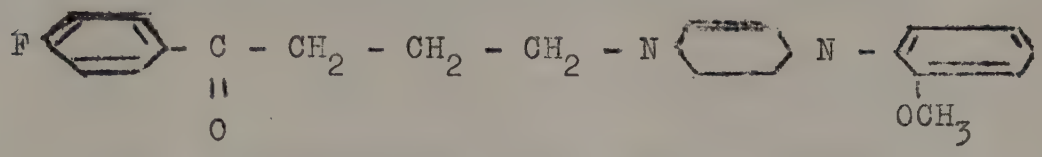
Dans certains cas pourtant, l'abord des malades

psychiatriques posait et pose encore aujourd'hui un problème d'ordre pratique. Il s'agit de malades en proie à une grande agitation psychomotrice à l'entrée d'un service psychiatrique ou de la survenue brutale d'un violent syndrome excito-moteur chez un malade en cours de traitement dans un service hospitalier. La nécessité de calmer rapidement ces malades s'impose alors, afin de faciliter soit leur approche diagnostique soit le réajustement d'une thérapeutique déjà entreprise.

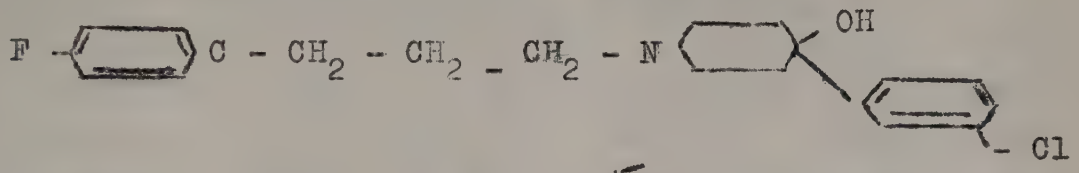
C'est dans cette perspective que les recherches furent poursuivies pour mettre au point des produits toujours plus actifs en ce qui concerne la sédation des états d'agitation psychomotrice. Au cours des recherches sur les pipéridines substituées ont été mises en évidence par JANSSEN les propriétés particulières d'amines tertiaires répondant au groupement chimique des butyrophénones dont le prototype est l'halopéridol. Les premiers essais cliniques concernant ce produit furent entrepris en Belgique par DEVRY et ses collaborateurs, puis en France par DELAY et ses collaborateurs. L'halopéridol était le premier corps chimique d'action neurologique, non phénothiazinique et non réserpinique. Il a ouvert la voie à une nouvelle série de médications actives dans les états psychopathiques avec agitation. Parmi ces substances le 20 28 MD se révéla d'emblée comme le médicament-type de l'urgence psychiatrique actif dans les états d'agitation de toute origine.

Le 20 28 MD ou haloanisone est une substance de synthèse qui fait partie ainsi que le R 1625 ou halopécidol du groupe des butyrophénones basiques. Il se distingue du R 1625 par l'existence d'un noyau pipérazine dans sa formule : c'est une butyrophénone pipérazinée. Sa formule brute est : $C_{21} H_{25} F N_2 O_2$.

Sa formule développée est la suivante :



C'est la 4' - fluoro - 4 -{1 - [4 - (2 méthoxy) - phényl]- pipérazine} butyrophénone. En rapprochant cette formule de celle de l'halopéridol on constate que le 20 28 MD et le R 1625 ont des formules voisines : en effet la formule développée de l'halopéridol est la suivante :



C'est le 4' - fluoro - 4 -{1 - [4 - hydroxy - 4 -(4' - chloro) - phénylpipéridino]} butyrophénone.

Les essais expérimentaux et cliniques entrepris dès la parution de cette butyrophénone basique dans le domaine de la pharmacopée psychiatrique amenèrent les chercheurs à situer le 20 28 MD dans la classification des médicaments psychotropes proposée par DELAY. Ce sont DELAY, DENIKER, LEYRIE et DONNET qui les premiers classèrent ce nouveau médicament parmi les neuroleptiques. Dans leur article paru en novembre 1960 dans les Annales Médico-psychologiques et intitulé " le 20 28 MD est un neuroleptique d'action complexe", les auteurs concluent : " il s'agit du 2ème dérivé des butyrophénones dont le prototype est l'halopéridol, qui ait fait montrer de propriétés neurologiques. Il semble donc qu'on doive compter à côté des phénothiazines et des réserpiniques, un troisième type chimique possèdant les caractéristiques des neuroleptiques".

II. RESULTATS DE L'EXPERIMENTATION ANIMALE.

Des études expérimentales ont été entreprises au laboratoire de synthèse du 20 28 Md afin d'élucider l'action pharmacologique de ce produit sur différents animaux de laboratoire. Parmi ces recherches il est intéressant de relever celles d'entre elles qui ont trait à l'étude de l'influence du 20 28 MD sur le comportement du rat et du chien, à l'étude de l'influence du 20 28 MD sur l'action hypertensive de l'adrénaline chez le rat, enfin à l'étude de l'inhibition par le 20 28 MD du réflexe de vomissement provoqué par l'apomorphine chez le chien. Citons d'abord les résultats obtenus en étudiant l'influence du 20 28 MD sur le comportement du rat et du chien. Chez le rat l'injection sous-cutanée de doses croissantes de 20 28 MD entraîne les modifications suivantes du comportement de cet animal : après injection sous-cutanée de 0,63 mg de 20 28 MD par kg de poids à un animal, on observe au bout de 15 à 25 minutes une sédation marquée durant 3 à 5 heures. La motilité spontanée et induite est inhibée durant plus de 2 heures. Si on augmente cette dose à 2,5 mg/Kg de poids on provoque chez le même animal au bout de 5 à 10 minutes une sédation plus marquée qui dure 12 heures. La diminution de la motilité induite dure plus de 5 heures. Une administration sous-cutanée de 10 mg/kg de poids entraîne les mêmes phénomènes avec une intensité et une durée encore plus grandes. En plus on relève un aspect flasque des animaux ainsi qu'une diminution de la température corporelle durant 5 heures après l'injection. A la dose de 40 mg/Kg de poids les phénomènes précédemment cités durent près de 24 heures.

Une semaine après ce traitement tous les animaux sont en vie et revenus à leur état normal.

Le comportement du chien après administration sous-cutanée de 20 28 MD donne lieu aux constatations suivantes : à la dose de 0,31 mg de 20 28 MD on note chez cet animal une sédation manifeste, le maximum de cet effet étant observé après une heure, la fin de l'effet se situant après 3 à 4 heures. A la dose de 1,25 mg/kg de poids les mêmes phénomènes sont observés. Une dose de 5 mg/Kg de poids entraîne une sédation plus prononcée : le maximum de l'effet apparaissant après un intervalle d'une demi heure à 4 heures, la fin des effets se situe après 1 jour 1/2. Tous ces effets sont encore renforcés à la dose de 20 mg/Kg de poids mais en plus on note un état de prostration marqué. Une dose sensiblement plus forte, 80 mg/kg de poids ne modifie pas sensiblement ces données tant du point de vue qualitatif que du point de vue quantitatif. On ne relève ni tremblements musculaires ni ataxie ni autres phénomènes excito-moteurs. On ne constate pas non plus ni convulsions ni phénomènes neurovégétatifs ni agressivité ni analgésie prononcée. Deux jours après l'infection les animaux traités retrouvent leur état normal.

Envisageons à présent l'action du 20 28 MD sur l'hypertension provoquée par l'adrénaline chez le rat. On utilise des rats Wister mâles de 360 g environ anesthésiés à l'uréthane (1,5g/kg par voie sous-cutanée) et pré-traités au sulfate d'atropine (10 mg/kg par voie sous-cutanée). La pression sanguine dans la carotide gauche est enregistrée électromagnétiquement 5 fois de suite à une minute d'intervalle puis on injecte 0,01 mg d'adrénaline par kg de poids dans la veine fémorale gauche. L'influence de l'adrénaline sur la pression sanguine est enregistrée toutes les 15 se-

condes durant 5 minutes. On injecte alors le 20 28 MD (1 ml/kg de poids) et on mesure la pression sanguine 1,2, 4,8,16 et 32 minutes après l'injection. A la 32ième minute on pratique une nouvelle injection d'adrénaline de 0,01 mg/kg de poids et on mesure la pression sanguine. On constate alors que par rapport à un groupe témoin de rats n'ayant par reçu d'injection de 20 28 MD et ayant présenté aux 2 injections d'adrénaline sensiblement la même élévation de la pression artérielle, le groupe de rats auquel on administre le 20 28 MD avant la deuxième injection d'adrénaline ne présente pas ou peu d'hypertension provoquée après la deuxième injection d'adrénaline. Le 20 28 MD manifeste donc un effet inhibiteur sur l'action hypertensive de l'adrénaline. Comparé à la chlorpromazine et à l'halopéridol, le 20 28 MD est deux fois plus actif que le chlorpromazine et 3 fois plus actif que l'halopéridol en ce qui concerne cet effet inhibiteur de l'action hypertensive de l'adrénaline.

En étudiant l'action du 20 28 MD sur le vomissement provoqué par l'apomorphine chez le chien, on constate un effet inhibiteur du 20 28 MD sur ce réflexe. L'expérimentation est conduite de la façon suivante : on injecte le 20 28 MD par voie sous-cutanée 30 minutes avant l'injection d'apomorphine (0,3 mg/kg de poids par voie sous-cutanée) à un chien à jeun durant un jour et s'étant nourri immédiatement avant l'injection d'apomorphine. Avec une dose de 0,31 mg de 20 28 MD par kg de poids, les vomissements disparaissent chez tous les animaux. Cette action de 20 28 MD se fait sentir à des doses 8 fois moindres qu'avec le chlorpromazine et deux fois moindres qu'avec la prochlorpémazine. Terminons cet aperçu des résultats

expérimentaux obtenus au laboratoire de synthèse du 20 28 MD en signalant qu'une dernière série d'expériences a montré que la drogue ne protège pas les souris des convulsions dues à la strychnine ou au métrazol.

D'autres recherches expérimentales ont été effectuées par DELAY, DENIKER, LEYRIE et DONNET. Ces auteurs ont utilisé le 20 28 MD à la dose de 45 à 100 mg/kg de poids chez le rat soit par voie intrapéritonéale soit per os. Ils ont retrouvé l'action sédative du produit telle quelle a été décrite par les précédents expérimentateurs. Cette sédation apparaît 10 à 15 minutes après l'administration de 20 28 MD. De plus ils constaté l'existence constante d'une indifférence rapide aux stimulinociceptifs sans effet narcotique et parfois l'apparition de phénomènes masticatoires avec sialorrhée et larmoiement. Ces effets s'étendent sur une durée comprise entre 2 et 20 heures. L'action de 20 28 MD se relève avec la même efficacité par voie orale que par voie parentérale. Par voie orale cette action est plus prolongée. Pour caractériser l'effet neuroleptique du médicament les auteurs précités ont eu recours à l'utilisation de l'iminodiproprionitrile préalable à toute administration de 20 28 MD chez la souris. L'iminodiproprionitrile provoque chez la souris une agitation circulaire permanente. Les auteurs ont essayé d'amener une sédation complète de cette hyperkinésie provoquée en administrant à la souris du 20 28 MD par voie intrapéritonéale. L'animal est tranquillisé à partir de 1 mg de 20 28 MD par kg de poids injecté par voie intrapéritonéale. Cet effet sédatif s'accentue proportionnellement à la dose injectée à partir de 2 mg/Kg de poids. La motricité induite par les stimuli nociceptifs durant la période de sédation est normale ce qui est carac-

téristique de l'effet des neuroleptiques. De plus, à des doses supérieures à 5 mg/Kg de poids on relève des sursauts brefs chez la souris préparée à l'iminodiproprionitrile et traitée ensuite par le 20 28 MD, symptôme analogue à ceux observés au cours de l'administration de substances déterminant des effets extrapyramidaux.

III. ESSAIS CLINIQUES D'AUTRES AUTEURS.

La publication des premiers travaux en France sur l'utilisation du 20 28 MD en clinique remonte en mars 1960. Il s'agit d'une note sur l'essai du 20 28 MD au service d'admission de St. Anne par Daumézon, Audisio, Conté et Huguet. Ces auteurs ont utilisé le produit en injections intra-musculaires. Leurs conclusions tendent à montrer que le 20 28 MD a un effet calmant remarquable et peut être utilisé efficacement contre l'agitation de sujets à l'entrée d'un service. Ils ont constaté que le 20 28 MD provoque un bref sommeil allant de quelques minutes à 1 heure à la suite duquel l'agitation reprend ce qui conduit à répéter les injections intramusculaires du produit toutes les 5 heures environ. Le tableau psychique n'est pas modifié après l'administration répétée du produit. Du point de vue des effets biologiques les auteurs ont constaté parfois des vomissements, des nausées mais pas d'intolérance cutanée. Il n'y a pas de modifications tensionnelles, ni modifications du pouls. Parallèlement, en Belgique, DEBERDT d'une part, PAQUAY, ARNOULD et BURTON d'autre part, font par de leur expérimentation clinique en juillet 1960. Ces auteurs font également du 20 28 MD un médicament essentiellement actif dans les états d'agitation psycho-motrice. Le 20 28 MD étant très voisin de l'halopéridol en ce qui concerne sa formule chimique, les auteurs se sont appliqués à comparer les effets des deux médicaments. L'un et l'autre de ces produits excercent une remarquable action sur l'agitation psychomotrice mais de la part du 20 28 MD cet effet est plus rapide et plus spectaculaire. Par contre l'influence de l'halopéridol sur les hallucinations et les phénomènes délirants, particulièrement sensi-

ble avec l'administration de cette drogue, se retrouve avec une efficacité moindre avec le 20 28 MD. En ce qui concerne les effets secondaires en particulier ceux de la série extrapyramidale constatés chez les sujets traités par l'halopéridol, les auteurs constatent que ces effets sont moins prononcés après traitement par le 20 28 MD.

Les recherches de DELAY, DENIKER, LEYRIE et DONNET se sont orientées vers le but de situer le 20 28 MD dans la classification des psychotropes proposée par DELAY. Les auteurs sont ainsi arrivés à la conclusion qu'il s'agissait d'un neuroleptique d'action complexe. Dans leur expérimentation clinique ils utilisent des doses moyennes journalières de 75 à 130 mg, la dose maxima allant de 100 à 320 mg. Chez les malades agités ils emploient la voie parentérale au début et ultérieurement la voie orale lui est substituée. Tantôt la prologie est progressive, tantôt une dose forte est utilisée d'emblée.

Dans une première étude les auteurs s'efforcent de mettre en évidence les effets neurologiques du médicament. Ces effets se font jour au bout de 2 - 3 jours de traitement. En premier lieu on relève l'apparition d'akathisie et de tasikinésie. En même temps un syndrome oral peut se voir parfois caractérisé par des trémulations péribuccales, des dyskinésies linguales, une gêne de la parole. Par ailleurs on peut constater l'apparition de secousses myocloniques au niveau des masses musculaires de la cuisse et du mollet. Des phénomènes cénestopathiques sont ensuite décrits par les auteurs. Au début ils sont diffus et se manifestent par une impression de malaise généralisé puis ils se localisent au niveau des membres inférieurs. Il s'agit de fourmillements, d'élancements, de sensations de

courant électrique. Alors que pendant la journée les malades traités par le 20 28 MD sont somnolents et apathiques, ils souffrent d'insomnie au cours de la nuit. Au début de l'administration du 20 28 MD on peut également relever des nausées et des vomissements. Plus tard ces symptômes peuvent faire place à ce que les auteurs appellent " un état d'exaspération " survenant sous forme de crises d'impatience. Cet état revêt dans quelques cas l'aspect hystériforme avec déviation de la tête et des yeux, rigidité des membres, opisthotonos. En augmentant les doses on fait disparaître progressivement ces signes. D'autres signes neurologiques apparaissent de façon peu accentuée : hyperréflectivité tendineuse, trépidations épileptoïdes du pied et de la rotule mais pas de signe de Babinski. Les symptômes parkinsoniens sont rares et discrets : hypertonie légère, ébauche de roue dentée. Ils sont fugaces. Les auteurs relèvent très peu de phénomènes neurovégétatifs après traitement par le 20 28 MD. Dans certains cas du larmoiement apparaît. La tension artérielle subit peu de variations, en particulier aucune chute tensionnelle n'a été constatée.

Les effets thérapeutiques du 20 28 MD ont été étudiés en deuxième lieu. Les auteurs retrouvent le même effet sédatif du médicament décrit par DAUMEZON et collaborateurs: effet rapide et spectaculaire. De plus ils constatent une certaine action sur les hallucinations et les symptômes délirants, action tantôt durable tantôt transitoire. Un certain effet de désinhibition est également remarqué. En conclusion de leur étude les auteurs proposent de classer le 20 28 MD parmi les neuroleptiques. Ils soulignent les trois actions suivantes du médicament, nous citons les auteurs : " action sédative vis-à-vis de l'agitation psycho-

tique, propriété générale des neuroleptiques, action anti-hallucinatoire, effet particulier à l'halopéridol, action désinhibrice qui apparaît avec les composés pipérazinés. PARIENTE, MADRE, KIPMAN considèrent aussi le 20 28 MD comme un médicament particulièrement efficace dans les états d'agitation psychomotrice de toute origine. Ces auteurs ont surtout utilisé la voie intramusculaire pour administrer le produit et ceci à des doses de 10 à 100 mg par jour. Ils ont constaté l'action sédative remarquable et rapide du 20 28 MD sur l'agitation de sorte qu'ils en ont fait le médicament de l'urgence psychiatrique. Nous citons les auteurs : ainsi le 20 28 MD est devenu presque malgré nous le médicament administré immédiatement avant l'institution du traitement classique de fond dans la plupart des états aigus primitifs ou symptomatiques d'états chroniques. Bien entendu, cette efficacité temporaire sur l'agitation s'est imposée également en raison de la tolérance plus satisfaisante par rapport à d'autres produits d'action analogue y compris la plupart des neuroleptiques injectables d'usage courant. Par contre nous avons dû recourir le plus souvent dans un deuxième temps, pour la plupart des malades, à l'action plus ou moins spécifique de tel ou tel neuroleptique connu sur le syndrome traité. " Les auteurs ont ainsi traité des états psychopathiques variés : alcoolisme aigu ou subaigu, états schizophréniques, arriération, états maniaques et dépressifs, psychoses halucinatoires et délires chroniques, états séniles, épilepsies. Dans les syndromes d'alcoolisme aigu et subaigu les auteurs ont obtenu une sédation remarquable de l'agitation et la restauration du sommeil. De même ils ont observé une action nette du 20 28 MD sur l'excitation, le tremblement et l'onirisme. L'administration du produit n'a donné lieu à aucune manifestation d'intolérance. Chez les schizophrènes

le 20 28 MD a surtout été utilisé au cours d'épisodes aigus survenus dans les cas de schizophrénies anciennes et fixées. Le traitement par le 20 28 MD a eu un effet symptomatique sur l'acuité des troubles mais aucune action sur les symptômes psychotiques proprement dits : Le 20 28 MD s'est avéré également efficace pour réduire les états d'agitation de certains oligophrènes. De même des malades atteints de délire chronique ont pu être calmés rapidement par l'administration de 20 28 MD sans que le contenu délirant de leur psychose ait pu être modifié. Enfin l'agitation et l'insomnie d'états névrotiques et de quelques états dépressifs réactionnels ont été influencées favorablement par le traitement au 20 28 MD. Parmi les incidents thérapeutiques les auteurs signalent des nausées et des vomissements, un malaise général avec tachycardie, du larmoiement avec picotement des conjonctives oculaires, des céphalées, des crampes musculaires, des douleurs diffuses, et des soubresauts. Ils n'ont pas observé de syndrome neuroleptique caractérisé et ces effets secondaires ont été transitoires. Les auteurs concluent en remarquant que le 20 28 MD a confirmé ses qualités sédatives sur les états d'agitation de toute nature. Son action est rapide. Sa tolérance permet un large emploi. Les effets négatifs et les incidents sont mineurs. Ils apparaissent en général aux premières injections mais se dissipent à la poursuite du traitement.. Le 20 28 MD est le produit de l'urgence psychiatrique contre l'agitation. A plus longue échéance, il pourrait devenir utilement le médicament d'urgence du médecin de ville toutes les fois qu'une sédation rapide sera souhaitée dans un premier temps, quel que soit l'état physique du patient."

MASQUIN et DERMENGHEM ont appliqué le traitement par

le 20 28 MD à des états d'agitation anxieuse chez les artério-scléreux. Dans une première série d'observation ils ont constaté que les états d'agitation maniaque jusqu'alors traités par la chlorpromazine sans succès et avec des effets secondaires gênants, étaient facilement réduits par l'administration de 20 28 MD à la dose de 3 à 4 ampoules intramusculaires pendant 5 jours. Cette thérapeutique n'a pas entraîné d'effets secondaires ni de somnolence. Par la suite ils ont étendu l'utilisation du produit à des cas d'agitation mineure où une instabilité psychomotrice avec anxiété se trouvait au premier plan. Ils ont entrepris chez ces malades un traitement associant le 20 28 MD en injections intramusculaires à un traitement vasculaire et sédatif général. Au bout de quelques jours; les injections intramusculaires de 20 28 MD ont été remplacées par des comprimés du même produit. Le traitement par le 20 28 MD s'est révélé efficace dans ces cas sur l'agitation anxieuse et la tasikinésie. Il n'a pas donné lieu à l'apparition d'effets secondaires en particulier pas de variations de la tension artérielle. Cette action favorable du 20 28 MD sur les états d'agitation des artérioscléreux est intéressante à signaler, vu la fragilité de ces malades qui supportent mal des doses massives de neuroleptiques phénothiaziniques et la sismothérapie. Le fait que le 20 28 MD est surtout une médication d'urgence est encore souligné par FOUKS et collaborateurs. Il exerce selon ces derniers une action sédative sur l'agitation et cette sédation est essentiellement symptomatique. Les auteurs ont pris l'habitude d'associer le médicament aux neuroleptiques classiques et ils ont constaté qu'il avait la propriété de potentialiser ceux-ci, ce qui entraîne un état de sommeil plus ou moins profond et durable. Ils ont souligné la facilité d'administration, l'efficacité et la rapidité

d'action du 20 28 MD. Différentes voies d'administration du produit ont été utilisées: d'abord la voie intraveineuse à la dose de 5 mg. L'effet est spectaculaire : dès la fin de l'injection le malade est rapidement calmé puis plongé dans un état de somnolence. L'effet sédatif dure de 2 à 4 heures. Si d'autres sédatifs nerveux sont administrés préalablement, hypnotiques ou neuroleptiques, un sommeil profond apparaît durant 3 à 6 heures. La voie intramusculaire est également efficace à la dose de 10 à 20 mg jusqu'-à 80 mg par jour. Elle a été utilisée dans des cas d'agitation présentant un caractère d'urgence et pour faciliter l'abord et l'investigation cliniques de malades agressifs et négativistes. Les auteurs se sont aussi appliqués à administrer le 20 28 MD sous forme de traitement chronique et dans ce cas la voie orale à la dose de 40 à 80 mg par jour a été employée. Ici quelques résultats intéressants ont été obtenus dans le sens d'une amélioration du contact, d'une sédation de l'agressivité en particulier chez les schizophrènes athymhormiques. Des agités maniaques ont été améliorés mais de façon moins marquée qu'avec les neuroleptiques classiques. Par contre les états dépressifs se sont révélés réfractaires au traitement par le 20 28 MD. En ce qui concerne les effets secondaires observés après traitement par ce médicament, les auteurs constatent qu'au-dessous de la dose de 80 mg par jour on n'observe que rarement des manifestations extrapyramidales, mais qu'au-delà de 100 mg par jour un syndrome neuroleptique apparaît de façon constante. Ses symptômes sont modérés. Ils sont caractérisés par un syndrome akinétique sans hypertonie avec léger tremblement. Les effets secondaires digestifs se voient surtout en dehors des grands états d'agitation. Ils comportent nausées et vomissements

en particulier chez les déprimés chez lesquels on observe en plus un état d'instabilité psychomotrice, une tachycardie transitoire et rarement des lipothymies. Les auteurs concluent de la manière suivante : " malgré les gros progrès réalisés dans le traitement des états d'agitation et d'agressivité au cours de ces dernières années, le 20 28 MD apporte une amélioration considérable à la bonne atmosphère des services. C'est le meilleur médicament de l'urgence psychiatrique en raison de la facilité de son utilisation, de son efficacité et de sa rapidité d'action ainsi que de sa large tolérance. Il est d'un maniement facile pour le personnel. Il permet de calmer rapidement les malades présentant un état de dangérosité, donnant ainsi le temps aux autres médications d'agir."

PPERRIN et collaborateurs ont utilisé le 20 28 MD en expérimentation clinique en administrant le médicament d'une part sous forme de cures prolongées, d'autre part sous forme de cures de courte durée. La voie intramusculaire et la voie orale ont été employées à des doses variant de 10 à 240 mg. D'après ces auteurs l'action clinique de ce produit se limite à certains symptômes. Le médicament agit rapidement et avec efficacité sur l'insomnie, l'agitation, l'agressivité et l'angoisse, mais il n'entraîne pas de modification des éléments délirants et hallucinatoires. Ce n'est pas un traitement de fond des psychoses. La tolérance du 20 28 MD est bonne. Parmi les incidents thérapeutiques on a pu néanmoins observer des chutes tensionnelles, des lipothymies, de la somnolence diurne, des crises paroxystiques de tremblements, la perte de l'initiative motrice, une légère hypertonie musculaire. Les auteurs terminent leur étude en affirmant que le 20 28 MD est une substance médicamenteuse intéressante pour obtenir rapidement le cal-

me et le sommeil de malades agités. Il peut être associé utilement à d'autres médications phénothiaziniques ou hypnotiques.

Des auteurs comme VAUTERIN et ROBERT ont appliqué le traitement par le 20 28 MD à des malades traités dans les services de médecine, de chirurgie, et de spécialités, c'est-à-dire à des malades primitivement " non psychiatriques " chez lesquels survenait brutalement un état d'agitation. Le 20 28 MD est appliqué à ces malades en injections I.M. à des doses de 20 à 180 mg en cures courtes ou de moyenne durée allant de 4 à 10 jours. Les auteurs constatent que le 20 28 MD est un sédatif rapide de l'agitation psychomotrice de tolérance remarquable. Ils n'ont pas observé de phénomènes extrapyramidaux mais parfois des nausées et des vomissements et de rares modifications tensionnelles sans caractère de gravité. Les meilleures indications leur paraissent être les délires éthyliques subaigus, les ivresses pathologiques, les comas toxiques par tentative de suicide lors du retour à la conscience s'accompagnant parfois d'agitation, certaines insuffisances circulatoires cérébrales, les crises d'agitation survenant chez les asystoliques.

SOULDIRAC, SCHAUB et MOREL, dans une étude de 20 cas mettent l'accent sur l'association possible et la synergie éventuelle du 20 28 MD avec les dérivés phénothiaziniques et réserpiniques et l'intérêt de son utilisation lorsque surviennent des états d'agitation psychomotrice symptomatiques malgré un traitement neuroleptique basal. Ils ont associé le 20 28 MD à la chlorpromazine, la lévomépromazine, la réserpine et les barbituriques. Ils constatent une sédation complète de l'agitation dans 75 % des

cas. Les effets secondaires sont minimes : endormissement, somnolence, nausées, vomissements, paresthésies. Les auteurs ne signalent ni modification des constantes végétatives, ni troubles de la série extrapyramidale car la posologie utilisée est modérée (20 - 30 mg par voie I.M.) L'association médicamenteuse leur paraît favorable en permettant précisément les doses faibles.

IV. ESSAIS CLINIQUES PORTANT SUR 54 CAS D'AGITATION PSYCHO - MOTRICE

I. Cas cliniques étudiés.

En passant en revue les résultats d'expérimentation animale et clinique exposés par les auteurs précédemment cités, nous sommes arrivés à la conclusion que le 20 28 MD était un produit susceptible d'être utilisé dans les états d'agitation psychomotrice. Nous avons abordé l'étude de l'action de cette substance en l'envisageant dans cette perspective. Autrement dit, nous nous sommes proposés de vérifier l'effet majeur du 20 28 MD, à savoir la sédation de l'agitation. Notre expérimentation clinique a donc porté sur des cas cliniques d'agitation psycho-motrice soit intense soit mineure. Notre étude porte sur 54 cas cliniques. Il s'agit de malades du sexe féminin, d'âge variable, toutes hospitalisées à la clinique psychiatrique de Strasbourg. Notre but a été de réduire l'agitation psycho-motrice de certaines malades dès leur admission en clinique psychiatrique et celle d'autres malades traitées par d'autres médications et faisant en cours d'hospitalisation une crise d'agitation psycho-motrice. De ce fait nous n'avons pas tenu compte de l'étiologie dans le choix de nos cas ce qui explique leur grande diversité. Les 54 malades sont classées dans les catégories nosologiques suivantes

- états maniaques : 8 cas
- états mélancoliques : 2 cas
- bouffées délirantes polymorphes : 15 cas
- schizophrénies : 13 cas
- délires chroniques : 5 cas
- oligophrénie : 1 cas

- psychopathies constitutionnelles : 1 cas
- agitation chez une lobotomisée pour névrose obsessionnelle : 2 cas
- état d'agitation au cours d'une maladie de Westphall-Strümpell : 1 cas
- paralysie générale : 1 cas
- confusion mentale : 1 cas
- syndrome excito - confusionnel chez des éthyliques : 2 cas
- agitation au moment de la menstruation : 1 cas
- psychose puerpérale : 1 cas

II. Modalités de traitement.

La voie d'administration du 20 28 MD utilisée pour traiter ces cas d'agitation a été le plus souvent la voie intramusculaire celle-ci étant la seule praticable dans la plupart des cas. Sur les 54 cas étudiés, 44 malades ont été traitées par des injections intramusculaires d'ampoules de 20 28 MD contenant 20 mg du produit, à raison de 3 ampoules par jour en moyenne. Nous n'avons jamais dépassé la dose de 80 mg par jour c'est à dire 4 ampoules. Dans 6 autres cas nous avons utilisé la voie orale à raison de 3 à 5 comprimés titrés à 20 mg de 20 à 28 MD par jour. Dans 4 cas la voie intramusculaire puis la voie orale furent employées.

La durée du traitement des malades par le 20 28 MD a été éminement variable allant de 3 jours à 65 jours. Néanmoins on peut distinguer dans la série de nos 54 malades deux modalités de cure successivement utilisées. Dans une première série de 32 malades nous avons appliqué le traitement par le 20 28 MD en cures courtes de 3 à 10 jours

avec une moyenne de 4 jours de traitement. Dans la deuxième série de cas concernant 22 malades il s'agissait le plus souvent de cures longues de 11 à 65 jours avec une moyenne de 18 jours.

Certaines malades ont été traitées d'emblée à leur entrée au service par le 20 28 MD seul. Il s'agissait de malades chez lesquelles l'état d'agitation se trouvait primitivement au premier plan et notre but a été de réduire cet état d'agitation avant de recourir à un traitement de fond plus spécifique que réclamait chaque syndrome psychotique. Dans d'autres cas nous avions à faire à des sujets se trouvant en cours de traitement par d'autres neuroleptiques. Ces malades ont manifesté au cours de ce traitement un état d'agitation et ont été traitées à cette occasion par le 20 28 MD, tantôt en association avec la cure neuroleptique entreprise antérieurement, tantôt après suppression des autres neuroleptiques ou substitution progressive de ceux-ci par le 20 28 MD. Chez beaucoup de malades le traitement par le 20 28 MD a été suivi d'autres thérapeutiques actives sur les autres symptômes de leur psychose. Quelques sujets ont cependant quitté nos services sans avoir reçu d'autre médication que du 20 28 MD.

Notre étude de l'action du 20 28 MD a porté essentiellement sur l'observation clinique? Nous nous sommes efforcés de mettre en évidence l'efficacité du médicament en ce qui concerne la sédation de l'agitation. Par ailleurs nous avons dirigé notre attention sur les effets secondaires du médicament en interrogeant les malades sur leurs impressions subjectives et en essayant de déceler par l'examen somatique d'éventuelles modifications cardio-vasculaires ou neurologiques.

III. Observations cliniques.

Cas I.

M... Rolande 23 ans
hospitalisée en mars - avril 1961

Cette jeune fille a été admise en clinique psychiatrique pour état dépressif avec idées délirantes de persécution alternant avec des idées mystiques, cet état psychopathique étant apparu 15 jours avant l'hospitalisation de la malade. A son entrée au service la malade est calme mais son regard est voilé, lointain, et sa voix monocorde. A l'interrogatoire on relève des signes de discordance : flou de la pensée, ambivalence, barrages. La malade extériorise assez rapidement un délire de structure paranoïde avec expériences délirantes mystiques, intuitions délirantes, mégalomaniaques, des thèmes érotiques et persécutifs. Le troisième jour de son hospitalisation la malade est en proie à une vive agitation accompagnée de hurlements, d'appels au secours, de tentatives de suicide impulsives, d'hallucinations auditives. Elle se croit persécutée par un démon. Nous lui administrons alors deux ampoules de 20 28 MD par voie intramusculaire. Au bout d'une demi-heure la malade est calme, yeux fixés au plafond, mutiste, immobile. Cette thérapeutique n'entraîne pas l'entrée dans le sommeil ni même somnolence. Nous poursuivons ce traitement au cours des deux jours suivants à raison de deux ampoules intra-musculaires par jour. La malade reste calme, répond de façon laconique aux questions posées de teneur anodique mais reste d'un mutisme complet lorsqu'on l'interroge sur son délire. Le 4ème jour la malade devient catatonique. On constate chez la malade de l'immobilisme avec conservation des attitudes, oppositionisme, et mutisme complet. Mais on ne met pas en évidence de syndrome neuroleptique. Il n'y a pas de raideur musculaire, pas de phénomène de la roue dentée, pas

de syndrome oral. Le lendemain on supprime l'administration de 20 28 MD qui est remplacé par de la chlorpromazine à laquelle on associe la sismothérapie. On constate ultérieurement après cette dernière thérapeutique la disparition de l'état catatonique et des éléments délirants. La malade n'a plus fait d'état d'agitation au cours de son hospitalisation. Il s'agit ici d'un cas de schizophrénie à forme hébéphrénocatatonique ayant manifesté une boufée délirante paranoïde avec agitation suivie de catatonie. L'état d'agitation a pu être réduit assez facilement en quelques jours par le 20 28 MD sans qu'on ait observé de phénomènes secondaires.

Cas 2.

W... Juliette 31 ans
hospitalisée en mars 1961

Il s'agit d'une malade de 31 ans admise au service pour un état dépressif accompagné d'idées délirantes de persécution et d'une anxiété marquée. A l'admission on se trouve en présence d'un tableau clinique de mélancolie délirante caractérisé par un faciès mélancolique, un état de perplexité anxieuse, un comportement de subagitation incitant la malade à un va- et vient incessant et désordonné. A l'interrogatoire la malade extériorise des idées délirantes d'autoaccusation et d'empoisonnement. Après deux jours d'observation la malade est mise au traitement par le 20 28 MD. Pendant deux jours nous lui administrons deux ampoules de 20 28 MD par voie intramusculaire. Aucun changement n'est observé : la malade reste angoissée, perplexe, ne tient pas en place. Le troisième jour la dose de 20 28 MD est augmentée à trois ampoules. L'agitation et l'angoisse loins de diminuer, augmentent. Dès le 5ème jours 4 ampoules de 20 28 MD sont administrées à la malade. Un changement

intervient enfin le 6ème jour : la malade sa calme, l'agitation diminue mais l'anxiété et les thèmes mélancoliques persistent à l'interrogatoire. Le 7ème jour nous supprimons le 20 28 MD et nous entreprenons un traitement par imipramine, lévomépromazine et sismothérapie sous curare. Cette dernière thérapeutique aboutit au bout de trois semaines à la réduction totale de l'accès mélancolique. Dans ce cas d'agitation mineure nous n'avons pu constater qu'une efficacité réduite du 20 28 MD sur l'agitation et l'angoisse. Nous n'avons pas relevé d'effets secondaires en cours de traitement.

Cas 3.

H... Elvire 31 ans
hospitalisée en mars 1961.

Cette malade a fait à plusieurs reprises en 1955, 1959 et 1960 des bouffées délirantes polymorphes avec agitation et théâtralisme hystériforme. En mars 1961 la malade est en proie à un nouvel accès délirant nécessitant son admission à la clinique psychiatrique. Il s'agit encore d'un épisode de bouffée délirante polymorphe caractérisé par de l'agitation désordonnée et théâtrale, de l'anxiété, un langage incohérent et sybillin, comportant un alignement de mots sans suite sur le mode du style télégraphique, un état thymique labile avec alternance d'éléments maniaques et dépressifs. La malade est mise d'emblée au traitement par le 20 28 MD. Durant 3 jours nous administrons à la malade 3 ampoules de 20 28 MD par voie intra musculaire. Ce n'est qu'après ces trois jours de traitement qu'on observe un changement de l'état de la malade : l'agitation et l'angoisse disparaissent mais le cours de la pensée reste décousu, anarchique et l'état délirant persiste. On

constate alors une nette prédominance des éléments maniaques avec tendance à accrocher l'interlocuteur, fausses reconnaissances, jeux de mots, tenue négligée et débrayée, propos érotiques. On remplace le 20 28 MD par de la chlorpromazine et ce n'est qu'au bout de 2 semaines de ce traitement neuroleptique que l'accès psychotique se résoud. Dans cette observation on remarque que le 20 28 MD a calmé l'agitation et dans une certaine mesure l'anxiété, mais que le fond psychotique demeure. Nous n'avons pas observé de phénomènes secondaires au cours de l'administration du 20 28 MD.

Cas 4.

W... Janine 21 ans
hospitalisée en mars 1961

Il s'agit d'une jeune fille hospitalisée une première fois pour schizophrénie caractérisée par un état d'agitation excito-confusionnel avec autisme, apragmatisme, négativisme, attitudes stéréotypées et maniérées. La malade est hospitalisée en mars 1961 à la suite d'une tentative de suicide. Celle-ci avait été précédée d'un épisode dépressif avec comportement autiste ayant débuté fin décembre 1960. Fin février 1961 le comportement de la malade devient plus inquiétant : elle exprime des idées d'indignité, de mort et manifeste des impulsions suicidaires qui aboutissent finalement à la tentative de suicide motivant son hospitalisation à la clinique psychiatrique en mars 1961. A l'admission la malade se trouve dans un état de bouffée délirante de structure oniroïde. Elle extériorise des hallucinations visuelles et auditives, exprime un syndrome d'influence. Son comportement est caractérisé par un regard halluciné, la manifestation de sons inarticulés, d'un cours de la pensée décousu et incohérent avec mutisme

intermittent. L'angoisse est très vive, des idées dépressives d'autoaccusation sont exprimées. On observe également de l'agitation paroxystique avec hurlements. La malade est mise au traitement associant chlorpromazine à raison de 25 mg par voie I.M. toutes les trois heures, lévomépromazine 4 comprimés à 25 mg par jour et deux ampoules de 20 28 MD par voie I.M. par jour. Au bout de deux jours de ce traitement la malade est plus calme, le langage plus cohérent mais il subsiste des idées délirantes d'autoaccusation. Après 4 jours de traitement, on constate la disparition de l'angoisse et de l'agitation mais il persiste une certaine perplexité et de l'inquiétude. La malade n'exprime plus d'idées délirantes. Elle est calme, apathique, lointaine, le contact est mauvais, la pensée reste floue. Ultérieurement la malade est traitée par sismothérapie. Il s'agissait ici d'un cas de schizophrénie à forme hébéphrénique ayant fait un bref accès oniroïde. La malade a pu être calmée rapidement par une association médicamenteuse comportant chlorpromazine et 20 28 MD. Nous n'avons pas mis en évidence d'effets secondaires lors du traitement.

Cas 5.

W... Erna 28 ans
hospitalisée en mars 1961

La malade avait été hospitalisée une première fois en 1959 : elle présentait à cette époque un état de préschizophrénie avec éléments névrotiques hystériques et hypocondriaques. Il n'y avait pas de signes nets en faveur d'une évolution vers la schizophrénie. La malade fut considérée comme une psychopathe caractérielle. Elle est réhospitalisée en mars 1961 pour délire de persécution. En fait depuis février 1961 la malade extériorise des

idées délirantes de persécution avec hallucinations visuelles et auditives. Son comportement inquiète l'entourage car il comprend agitation psychomotrice, fugues et raptus anxieux. La malade présente en outre de l'incohérence verbale, de la logorrhée, des rires inadéquats, des barrages, du flou de la pensée. Le traitement entrepris ici est à base de thiopropérazine à doses progressives en débutant par 1 mg par voie orale et en augmentant de 1 mg par jour jusqu'à 10 mg. A cette dose apparaît un syndrome parkinsonien et l'effet du médicament sur l'agitation psychomotrice, quoique sensible n'est pas suffisamment marqué. On associe alors deux comprimés de 20 28 MD et on constate au bout de 3 jours une accentuation du syndrome neuroleptique extrapyramidal avec en plus des phénomènes subjectifs de malaise généralisé, de vertiges, de tendances lipothymiques, de nervosité intérieure et d'akathisie. Il semble donc que dans ce cas le 20 28 MD associé à un autre neuroleptique majeur ait potentialisé l'action de celui-ci en ce qui concerne les effets secondaires. Par ailleurs l'association thiopropérazine - 20 28 MD a complété l'effet favorable de la thiopropérazine seule sur l'agitation psychomotrice. La malade est tout à fait calme après ce traitement mais le fond délirant persiste.

Cas 6.

M... Michèle 20 ans.

hospitalisée en février - mars 1961

La malade est admise à la clinique dans un état de bouffée délirante aigue avec vive angoisse, idées dépressives de culpabilité et de mort. Elle manifeste un syndrome d'influence, des hallucinations cénesthésiques. Son comportement est fait d'ambivalence, d'oppositionnisme, de mutisme intermittent, et on note une forte inhibition psy-

chomotrice, de l'autisme, des éléments dissociatifs. La malade est mise au traitement par le nitoman par voie orale à raison de 2 comprimés par jour. Le 4ème jour la malade entre dans un état de vive agitation avec angoisse. On associe alors 2 ampoules de 20 28 MD par voie intra musculaire au traitement par le nitoman (2 c. par jour). Au bout de 3 jours de ce traitement l'agitation diminue sensiblement mais un syndrome neuroleptique apparaît : la malade est figée, immobile et présente une contracture musculaire généralisée avec phénomène de la roue dentée, tremblement parkinsonien, sialorrhée. Le 4ème jour on supprime l'administration de 20 28 MD et on continue le traitement par le nitoman (3 c. par jour). Après quelques jours de traitement par le nitoman seul on constate que le syndrome neuroleptique demeure intense. On supprime alors cette médication mais l'état d'agitation ne tarde pas à se reproduire. Pendant un jour on essaye de calmer la malade par la prométhazine par voie I.M. (1 ampoule toutes les 4 heures) sans aucun résultat. On remet alors la malade au traitement par le 20 28 MD à raison de 3 ampoules I.M. par jour. Cette administration de 20 28 MD calme aussitôt la malade mais le syndrome neuroleptique qui avait un peu diminué après cessation de l'administration du nitoman se manifeste à nouveau de façon intense. Au bout de 3 jours de traitement par le 20 28 MD la malade est définitivement calmée mais les manifestations délirantes demeurent ainsi que l'angoisse et le syndrome neuroleptique. Cette observation montre que le 20 28 MD calme rapidement un état d'agitation apparu en cours de traitement par un neuroleptique majeur et qu'il facilite l'apparition d'un syndrome parkinsonien en cas d'association avec un neuroleptique majeur.

Cas 7.

T... Rose 26 ans
hospitalisée en mars 1961.

Cette malade avait été hospitalisée une première fois en 1960 pour schizophrénie. Elle présentait alors un délire de persécution évoluant depuis 5 ans environ. Il s'agissait d'un délire de structure paranoïde avec mécanisme interprétatif, réactions dépressives, troubles dissociatifs caractérisés par un mauvais contact, une mimique dissociée, de l'incohérence idéoverbale. La malade avait été traitée à cette époque par chlorpromazine et sismothérapie. A la fin du traitement on observait la disparition des éléments délirants mais les aspects schizophréniques du comportement persistaient. La malade est réhospitalisée en mars 1961 pour un nouvel épisode délirant à thèmes de persécution et de jalousie avec tendances interprétatives. A l'admission on se trouve en présence d'une malade sthénique, méfiante, revendicatrice, et par, moments hypomaniaque. La mimique est dissociée et le langage symbolique. A l'entrée du service la malade est agitée, remue sans arrêt, est perplexe. Elle est aussitôt traitée par le 20 28 MD en injections I.M. à raison de 3 ampoules par jour. Au bout de 3 jours de ce traitement la malade se calme sensiblement mais l'état délirant persiste. Aucun effet secondaire n'a été relevé au cours de ce traitement. On remplace alors le 20 28 MD par le nitoman par voie orale. Il n'y a plus eu de crises d'agitation par la suite.

Cas 8.

J... Eliane 16 ans
hospitalisée en avril 1961
Il s'agit d'une jeune fille atteinte de retard de

développement morphologique et de débilité mentale grave avec arriération affective marquée. Elle avait été hospitalisée à deux reprises en 1959 et 1960 pour épisodes catatoniques au cours desquels elle a été traitée par neuroleptiques et sismothérapie. En avril 1961 une nouvelle hospitalisation s'avère nécessaire en raison de la survenue d'un état d'agitation sur un fond d'irritabilité et d'intolérance à la moindre frustration. A l'admission le comportement de la malade est celui d'une débile modérément agitée, importune et puérile, perturbant la marche du service par des incursions inopportunes dans les locaux du personnel et de la salle des soins. La malade est soumise au traitement par le 20 28 MD par voie I.M. à raison de 3 ampoules par jour. Au bout de 3 jours on observe une diminution de l'agitation. On complète alors le traitement en remplaçant les injections I.M. par l'administration de 3 comprimés de 20 28 MD par jour durant 4 jours. Par la suite le 20 28 MD est remplacé par la chlorpromazine. Nous n'avons pas observé de reprise de l'agitation durant l'hospitalisation de la malade. Des effets secondaires ont été relevés en cours de traitement par le 20 28 MD. Il s'agissait de manifestations subjectives : la malade se plaignait de malaises, de vertiges, de céphalées et de somnolence. L'examen clinique ne montrait aucun trouble objectivement décelable tant du point de vue cardio-vasculaire que du point de vue neuroleptique. Les manifestations subjectives ont disparu rapidement dès la cessation de l'administration du 20 28 MD.

Cas 9.

S... Eugénie 29 ans
hospitalisée en avril 1961.

Il s'agit ici encore d'une oligophrène hospitalisée antérieurement en 1957 pour dépression réactionnelle sur

fond de débilité mentale. La malade avait été traitée à ce moment par la chlorpromazine, entraînant une rémission complète de l'état dépressif. En avril 1961 une nouvelle hospitalisation est nécessaire pour troubles du comportement caractérisés par de l'irritabilité, des crises d'agitation. De plus on note quelques manifestations délirantes à l'état d'ébauche comprenant surtout des idées de persécution. A l'admission on se trouve en présence d'une malade en état d'excitation avec légère agitation, d'humeur hypomaniaque avec logorrhée, désordre des idées, productions subdélirantes. La malade est soumise aussitôt au traitement par le 20 28 MD à raison de 3 comprimés par jour. L'effet clinique de sédation se fait sentir progressivement: au bout de 7 jours de traitement on note une régression notable de cet état de subagitation. La malade se calme, la logorrhée se tarit, le cours de la pensée devient plus ordonné, les manifestations subdélirantes disparaissent. En cours de traitement nous avons pu observer la survenue de phénomènes secondaires. La malade se plaint de soif d'air, de malaise généralisé, de céphalées, de paresthésies diffuses, de tendances lipothymiques. A l'examen clinique nous n'avons constaté que de légères manifestations cardio-vasculaires : une discrète tachycardie mais pas de modifications tensionnelles. Du point de vue neurologique nous avons relevé une discrète raideur avec ébauche de roue dentée. Tous ces effets secondaires ont disparu rapidement après cessation de la médication.

Cas 10.

M... Madeleine 48 ans
hospitalisée en avril 1961.

Le cas présent est celui d'une malade de 48 ans qui avait été hospitalisée antérieurement en 1943 pour bouffée

délirante polymorphe et en 1948 pour crise d'excitation maniaque. Au cours de ces deux hospitalisations la malade avait été traitée avec succès par la sismothérapie. Elle est réadmise en clinique en avril 1961 pour bouffée délirante polymorphe apparue à la suite d'une intervention gynécologique. A l'admission on se trouve en présence d'un état de bouffée délirante polymorphe avec vive anxiété, thèmes délirants mystiques, récits de scènes terrifiantes vécues. Par moments la structure de cette psychose devient confuso-onirique : on observe chez la malade un comportement confuso-démentiel avec désorientation temporospatiale, gesticulation incohérente et attitude oniroïde. L'entrée de la malade au service est mouvementée : la malade se débat, en proie à une agitation désordonnée. La malade est aussitôt traitée par le 20 28 MD par voie I.M. Un quart d'heure après la première injection la malade s'endort d'un sommeil profond durant quelques heures. Par la suite l'agitation reprend nécessitant de nouvelles injections de 20 28 MD à raison de 3 injections par jour. Cette thérapeutique est poursuivie pendant 10 jours. Durant cette phase de traitement, on constate une sédation rapide de l'agitation après chaque injection, et apparition d'un sommeil durant quelques heures, mais cette sédation est transitoire et ne donne pas lieu à une accalmie définitive. Par la suite la malade est traitée par chlorpromazine puis par sismothérapie. Ce n'est que la succession de ces trois thérapeutiques qui finit par avoir raison, de façon définitive, de cette psychose dont l'agitation est au premier plan. En ce qui concerne les effets secondaires seule une certaine somnolence épisodique a été relevée en cours de traitement par le 20 28 MD.

Cas 11.

J... Hélène 43 ans
hospitalisée en février 1961.

Cette malade nous a été transférée de la clinique dermatologique où elle était en traitement pour eczéma de la face. Au cours de cette hospitalisation la malade fait une crise d'agitation avec vive anxiété. A son arrivée en clinique psychiatrique la malade est très agitée, angoissée et exprime un délire à thèmes hypocondriaques et persécutifs peu structuré avec concomittamment des idées d'incurabilité et de mort imminente. L'examen psychiatrique et neurologique fait évoquer le diagnostic de P.G. confirmé par l'examen du L.C.R. La malade est alors soumise à un traitement antisyphilitique. Cette phase de traitement est émaillée à plusieurs de crises d'agitation nous obligeant à recourir à un traitement de sédation de cette agitation. De ce fait la malade est traitée par le 20 28 MD par voie I.M. Le premier jour, une seule injection suffit à calmer la malade : l'agitation disparaît sans apparition de sommeil. Les jours suivants 3 injections de 20 28 MD sont nécessaires vu la reprise de l'agitation. Ce traitement est poursuivi pendant 5 jours. L'agitation disparaît alors mais l'anxiété et les idées délirantes continuent à se manifester. Il y a donc effet net sur le symptôme agitation mais aucune modification du contenu psychotique. Aucun effet secondaire n'a été relevé.

Cas 12.

L... Lucie 41 ans
hospitalisée en mars 1961

La malade était hospitalisée en clinique médicale pour troubles d'imprégnation éthylique. En cours d'hospitalisation la malade entre subitement dans un violent

état d'agitation nécessitant son transfert immédiat à la clinique psychiatrique. Son admission à notre service est mouvementée : plusieurs infirmiers sont nécessaires pour maîtriser cette malade se débattant avec violence, hurlant, vociférant, prise d'une panique impressionnante. Elle présente le comportement d'une femme vivant des scènes oniriques de cauchemar, et extériorise des idées de poursuite. On note également une grande agressivité à l'égard de l'entourage. Un traitement par le 20 28 MD est aussitôt appliqué à la malade sous forme d'injections I.M. Le premier jour 4 injections d'une ampoule sont nécessaires pour obtenir une bonne sédation de l'agitation. Cette posologie est appliquée les deux jours suivants au cours desquels l'agitation diminue peu à peu avec quelques reprises d'intensité moindre qu'à l'admission. Après 3 jours de traitement la malade est définitivement calmée. On poursuit néanmoins l'administration de 20 28 MD à raison de deux ampoules par jour pendant 6 jours. L'agitation ne se reproduit plus et la malade retrouve peu à peu sa lucidité : sa pensée redevient cohérente, l'orientation temporo-spatiale est retrouvée, le comportement redevient normal, et on assiste même à une bonne critique de l'épisode pathologique de la part de la malade. Aucun effet secondaire dû au 20 28 MD n'a été relevé. Dans ce cas la régression totale de l'état d'agitation a coïncidé avec une disparition également totale de tous les autres symptômes psychotiques.

Cas 13.

K... Marie 56 ans.

hospitalisée en avril - mai 1961.

La malade avait été hospitalisée en clinique gynécologique (ablation d'un fibro-myome utérin). Quelques jours après l'opération la malade entre dans un état de

confusion mentale avec agitation. Elle est aussitôt transférée en clinique psychiatrique. A l'admission on se trouve en présence d'une malade confuse et agitée avec un comportement de gesticulation désordonnée, de mouvements carphologiques et un délire occupationnel. De plus on note une sitiophobie intense. L'état général est mauvais : pâleur et émaciation du visage, déshydratation. Le taux de l'urée sanguine est élevé à 0,78 g/l. Conjointement au traitement entrepris pour lutter contre la déficience organique nous soumettons la malade au traitement par le 20 28 MD. Le premier jour 2 ampoules I.M. de 20 28 MD sont suffisantes pour amener la sédation et le 2ème jour une ampoule de 20 28 MD suffit à calmer la malade. Mais l'agitation reprend le 3ème jour et la dose est augmentée à 3 ampoules de 20 28 MD poursuivies pendant 4 jours. L'agitation diminue peu à peu et fait place à la somnolence. La malade est calme mais reste obnubilée. Aucun effet secondaire ne s'est manifesté en cours de traitement. Un état fébrile en rapport avec un abcès de la paroi abdominale s'étant déclaré, la malade est retransférée en clinique gynécologique.

Cas 14.

D... Yvette 26 ans

hospitalisée en mars - avril 1961, 1ère Hosp.

Le cas de cette jeune fille est celui d'une schizophrène qui nous a été adressée pour troubles du comportement et état dépressif avec plaintes hypocondriaques et angoisse. Après quelques jours d'observation en clinique psychiatrique au cours desquels la malade manifeste un comportement hystérique fait de théâtralisme, impressions d'étouffement, nous assistons à l'éclosion d'un état délirant mystique et érotique avec angoisse, syndrome de dé-

personnalisation et agitation. La malade est mise au traitement par le 20 28 MD en deux injections d'une ampoule par voie I.M. par jour. Au bout de deux jours on observe une sensible amélioration de l'état de la malade : l'agitation disparaît, les manifestations délirantes s'estompent sans qu'il y ait critique véritable. Néanmoins le comportement de la malade reste celui d'une schizophrène. Dans ce cas le 20 28 MD a jugulé facilement l'état d'agitation en deux jours et en plus a manifesté une action sur le contenu psychotique qui est refoulé. Aucune manifestation secondaire n'est apparue au cours du traitement. La malade devait d'ailleurs manifester une rechute de l'état délirant 10 jours après et être traitée par sismothérapie.

Cas 15(+)

D... Yvette 26 ans

hospitalisée en juin - juillet 1961, 2ème hosp.

Le cas présent concerne la deuxième hospitalisation de la malade précédente. Après la première hospitalisation qui avait permis de réduire un accès psychotique la malade continue à manifester un comportement dissocié avec contact fuyant et apragmatisme. Fin juillet 1961 survient un nouvel épisode psychotique aigu caractérisé par de l'anxiété, du théâtralisme, un syndrome de dépersonnalisation, de l'agi-

---

(+) Note cf.cas 14

4 de nos malades ont été traitées par le 20 28 MD à deux reprises au cours d'hospitalisations successives à plusieurs mois d'intervalle. Il s'agit des malades enregistrées sous les numéros 14 et 15, 31 et 34, 39 et 26, 43 et 32. Nous avons préféré dissocier les deux observations concernant la même malade lors de ses deux hospitalisations du fait que tant l'aspect clinique que l'abord thérapeutique et ses résultats s'avéraient sensiblement différents à chaque hospitalisation.

tation. La malade est mise au traitement sismothérapique avec administration d'imipramine. Lors d'une crise d'agitation psychomotrice nous soumettons la malade au traitement par le 20 28 MD à raison de 3 ampoules par voie I.M. durant 3 jours. Cette fois l'agitation n'est réduite que dans une faible mesure et de façon insuffisante sans qu'il y ait eu apparition de phénomènes secondaires.

Cas 16.

V... Marie-Josée 16 ans
hospitalisée en septembre 1961

La malade présentait depuis 1958 des troubles moteurs avec difficulté d'élocution, mouvements explosifs, choréiformes et troubles psychiques faits d'agressivité et d'instabilité. Cette dyskinésie apparaissait surtout lors des mouvements volontaires. Un net oppositionisme s'y associait. Le diagnostic de maladie de Westphall - Strümpell fut invoqué lors de la première hospitalisation en 1960. La malade a été hospitalisée à 5 reprises au cours des années 1960 et 1961. On la traitait par des séries d'injections I.M. de B.A.L. La 5ème hospitalisation en 1961 était motivée par une aggravation des troubles moteurs et des troubles du comportement. A l'admission on relève de la dysmétrie, de la dyskinésie exagérée par l'attention, de gros troubles de l'élocution, des raptus hystériformes et une agitation désordonnée. Pendant son hospitalisation la malade a été soumise à une nouvelle série d'injections de B2A.L. auquel on adjoignait de la chlorpromazine. Au cours d'un état d'agitation particulièrement marqué, la malade reçoit 1 injection I.M. d'une ampoule de 20 28 MD. Cette thérapeutique se révèle immédiatement efficace et l'effet sédatif est remarquable. La malade devient rapidement somnolente et de plaint d'une impression subjective de

malaise indéfinissable. Mais ces effets secondaires sont transitoires et l'effet sédatif se maintient suffisamment longtemps pour ne pas obliger à d'autres injections de 20 28 MD.

Cas 17.

R... Suzanne 28 ans
hospitalisée en juin - juillet 1961.

Les troubles de cette malade remontent à novembre 1960 : la malade est traitée à domicile durant deux mois pour état dépressif. En mai 1961 on observe une rechute de l'état dépressif mais cette fois il s'accompagne d'idées délirantes variées et d'une extrême variabilité de l'humeur. A l'admission en clinique psychiatrique on se trouve en présence d'un tableau de bouffée délirante polymorphe avec idées délirantes de persécution, hypocondriaques, érotomaniaques, mégalomaniaques, idées de mort, hallucinations visuelles, humeur tantôt dépressive, tantôt maniaque. La malade est aussitôt traitée par la chlorpromazine à raison de 150 mg en injections I.M. par jour. La nuit qui suit son admission la malade entre dans un violent état d'agitation avec angoisse et phases de dépersonnalisation. Nous sommes obligés d'ajouter au traitement 3 ampoules de 20 28 MD par voie I.M. Au bout de 3 jours de ce traitement l'état de la malade est inchangé si ce n'est que par moments la malade présente des phases de stupeur avec mutisme et oppositionnisme. On n'observe pas de syndrome neuroleptique à ce stade. Après 6 jours de traitement, l'agitation, loin de diminuer, augmente, et nous oblige à augmenter les doses de chlorpromazine à 300 mg et le 20 28 MD à 4 ampoules. Mais aucune amélioration ne se fait jour. On recourt alors à la sismothérapie sous curare. Conjointement à la poursuite du traitement neuroleptique. Après 10 jours

de traitement l'agitation n'est toujours pas jugulée tandis que les autres manifestations psychotiques demeurent très intenses. Un syndrome neuroleptique apparaît : la malade a l'air figé, les gestes lents, un syndrome oral, de la tasikinésie et de l'akathisie. Au 14ème jour du traitement on assiste à une brusque aggravation du syndrome neuroleptique : un état de raideur généralisé, paralysie des muscles péribuccaux, impossibilité de protrusion de la langue, troubles de la déglutition, encombrement trachéobronchique, déshydratation, température à 40°, pouls à 128 par minute. La malade est immédiatement transférée dans un service de réanimation où elle demeure 3 jours. Elle y est traitée par rééquilibration électrolytique, aspiration trachéale, artane par sonde gastrique. L'amélioration est rapide et la malade nous est retransférée après 3 jours de traitement en réanimation. Par la suite la malade est traitée par la sismothérapie seule et la régression de l'agitation psychotique et des autres éléments de la psychose s'effectue peu à peu. Dans le cas présent nous avons dû constater l'échec de la thérapeutique neuroleptique même à forte dose. De plus l'association chlorpromazine - 20 28 MD, si elle n'a pas pu venir à bout de l'agitation de la malade, a provoqué l'apparition d'un syndrome neuroleptique très intense et même alarmant.

Cas 18.

M... Marie-Madeleine 30 ans
hospitalisée en juillet 1961

La malade nous a été adressée pour un état de bouffée délirante polymorphe ayant débuté vers le milieu du mois de juin 1961. A l'admission on note un état d'agitation avec anxiété, inquiétudes métaphysiques, impression d'étrangeté, thèmes de persécution, méfiance, réticence et état subo-

confusionnel. La malade est traitée d'emblée par le 20 28 MD en injections I.M. à raison d'une ampoule le premier jour puis de 3 ampoules les deux jours suivants. Après les trois jours de traitement on constate une diminution notable de l'agitation alors que le fond psychotique demeure. La malade est alors traitée par chlorpromazine et sismothérapie. Ce n'est qu'au bout d'une vingtaine de jours que la psychose a pu être réduite. L'action du 20 28 MD a été satisfaisante dans ce cas en ce qui concerne la sédation de l'agitation. Aucun effet secondaire n'est apparu en cours de traitement par le 20 28 MD.

Cas 19.

C... Ludmilla 38 ans
hospitalisée en juillet - août 1961.

Il s'agit encore d'un cas de bouffée délirante polymorphe. Quelques jours avant son admission la malade présente un état délirant de persécution de mécanisme intuitif et interprétatif avec syndrome de dépersonnalisation, anxiété et perplexité. On note également une forte composante mélancolique avec auto-accusation, des réactions sthéniques de revendication avec agitation. On essaie dès l'admission de juguler celle-ci par le 20 28 MD. La malade reçoit 3 injections de 20 28 MD par voie I.M. par jour durant 3 jours. La malade se calme un peu mais l'effet sédatif n'est pas suffisant. Par la suite la malade est traitée par chlorpromazine et sismothérapie. Ces dernières thérapeutiques n'amènent qu'une amélioration relative et la malade quitte le service peu améliorée. Nous n'avons pas observé de phénomènes secondaires au cours de l'administration du 20 28 MD.

Cas 20.

R... Yvette 37 ans
hospitalisée en juillet 1961

A la suite d'un conflit passionnel la malade présente une bouffée délirante polymorphe quelques jours avant son admission. On note une vive anxiété, un état de perplexité, des thèmes délirants mystiques et persécutifs mal structurés, un syndrome d'automatisme mental, et de l'agitation psychomotrice. La malade est mise au traitement par le 20 28 MD à raison de 3 ampoules par voie intramusculaire par jour durant 3 jours. On observe alors une disparition de l'agitation sans apparition d'effets secondaires. Après passage à la chlorpromazine et à la sismothérapie, les autres éléments de la psychose finissent par être réduits également.

Cas 21.

D... Jeanne 34 ans
hospitalisée en juillet - août 1961

Il s'agit ici d'un délire passionnel atypique de mécanisme imaginatif et de structure paranoïaque survenu chez une personnalité hystérique. Le début des troubles remonte à l'année 1958 : à la suite d'une 4ème grossesse la malade devient hostile à son mari présente des manifestations hystériques, une attitude érotomaniaque et des troubles du comportement faits de fugues, raptus agressifs et clastiques. Au service la malade extériorise un déséquilibre cyclothymique, des crises hystéro-anxieuses avec violente agitation, des mouvements compulsionnels et des tics. La malade est traitée par méprobamate et chlorpromazine. Cette thérapeutique est mal supportée, elle entraîne une dyshydrose allergique et des chutes de la T.A. Au cours d'un état de violente agitation hystéro-anxieuse la malade

est traitée par le 20 28 MD. Une seule injection I.M. d'une ampoule de 20 28 MD suffit à calmer la malade qui devient somnolente après s'être plainte d'un malaise généralisé. Par contre la thérapeutique de fond par la chlorpromazine n'entraînant pas d'amélioration durable et nette du tableau psychotique la malade est transférée en placement volontaire en H.P.

Cas 22.

P... Margot 36 ans
hospitalisée en juillet - août 1961

Il s'agit d'une psychose maniaco-dépressive évoluant sur fond de débilité mentale. La malade est hospitalisée pour la 5ème fois en juillet 1961 pour état mélancolique apparu quelques semaines avant l'admission. Il se caractérise par des idées de ruine, d'incurabilité, d'autoaccusation, de l'asthénie et des pleurs. La malade est traitée par imipramine. L'état mélancolique cède lentement mais alors que la sortie est envisagée on assiste à l'apparition d'un état d'agitation maniaque. On soumet alors la malade au traitement par le 20 28 MD à raison de 3 ampoules de 20 28 MD par jour durant 3 jours. L'effet sédatif est net mais transitoire et reprend à distance des injections. On n'observe pas de manifestations secondaires. La malade est finalement transférée en H.P. par placement volontaire.

Cas 23.

M... Marie-Louise 29 ans
hospitalisée en septembre 1961.

La malade, atteinte de schizophrénie paranoïde, avait été hospitalisée antérieurement à trois reprises pour accès paranoïde. Un nouvel épisode paranoïde survient en août 1961. Il s'agit d'un délire paranoïde avec thèmes

persécutifs et érotiques, de mécanisme intuitif. Par ailleurs on note de l'insomnie, une alternance d'apragmatisme et d'agitation, de l'incohérence idéo-verbale, du flou de la pensée. La malade est mise au traitement associant chlorpromazine et sismothérapie. En cours de traitement la malade fait un état d'agitation. Un traitement par le 20 28 MD à raison de 3 ampoules I.M. par jour durant 3 jours n'arrive pas à juguler l'état d'agitation. Ce n'est qu'à la fin d'une série de 6 E.C. qu'on observe une régression de l'accès paranoïde et concommittamment de l'agitation alors que le fond schizophrénique demeure.

Cas 24.

M... Yvonne, 28 ans
hospitalisée en septembre 1961.
Il s'agit ici d'une psychose puerpérale.

Trois jours après un accouchement survient un état d'agitation paroxystique avec idées délirantes floues, insomnie. A l'admission en clinique psychiatrique on note chez la malade des hallucinations psychiques et verbo-motrices, un gros désordre thymique avec expansivité et exaltation, une destruction partielle de la conscience. Dès son entrée au service la malade est traitée par le 20 28 MD par voie I.M. La première injection amène une sédation immédiate mais très transitoire durant un quart d'heure puis l'état d'agitation reprend de plus belle. Il en est de même pour les injections suivantes qui sont poursuivies durant 3 jours à raison de 3 ampoules I.M. par jour. L'effet sédatif est rapide et net mais ne dure pas. Par la suite on associe la chlorpromazine au traitement par le 20 28 MD. Cette association s'avère malheureuse et les médications neuroleptiques doivent être suspendues vu l'apparition d'effets secondaires gênants représentés par la survenue d'une gêne

respiratoire, de troubles de déglutition et de raideur généralisée. Ces troubles disparaissent après interruption de la médication neuroleptique et ne nécessitent pas de traitement spécial. Mais le tableau psychotique est peu modifié et l'agitation psycho-motrice réapparaît par moments. Ce n'est qu'après deux séries d'électro-chocs qu'on assiste à une amélioration durable.

Cas 25.

H... Jeanne 62 ans
hospitalisée en septembre - octobre 1961.

La malade nous est transférée de clinique chirurgicale où elle est hospitalisée pour ablation de varices des membres inférieurs. Au cours de son hospitalisation en clinique chirurgicale la malade fait une crise d'agitation psycho-motrice nécessitant son transfert en clinique psychiatrique. A l'admission on note outre l'état d'agitation des troubles du cours de la pensée, des idées de persécution à l'état d'ébauche, de l'agressivité, une attitude paranoïaque. La malade est mise au traitement par le 20 28 MD par voie I.M. à raison de 3 ampoules par jour. Après 3 jours de traitement l'agitation de la malade diminue de façon appréciable. L'effet sédatif est marqué et on ne note aucun effet secondaire. Le traitement par le 20 28 MD est complété par une cure neuroleptique à la thiopropérazine et à la chlorpromazine durant plusieurs semaines.

Cas 26.(+)

K... ... 25 ans
hospitalisée en septembre - octobre 1961.

Il s'agit d'une jeune schizophrène admise à la clinique psychiatrique pour trouble du comportement :

(+) cf. note de la page 36.

réactions violentes à l'égard de l'entourage, impulsions à la fugue. Par ailleurs, la malade présente une humeur labile, de l'insomnie, de l'anxiété. A l'admission on note un état d'agitation avec tics, troubles de la mimique, sourires dissociés, mutisme, bizarreries du comportement. Le traitement par le 20 28 MD par voie I.M. institué d'emblée à raison de 3 ampoules I.M. par jour durant 3 jours n'entraîne aucune amélioration. L'agitation persiste. On ne note aucun effet secondaire au cours de l'administration du 20 28 MD. Le traitement est poursuivi sous forme d'administration de chlorpromazine et de sismothérapie.

Cas 27.

G... Marie 57 ans

hospitalisée en septembre - octobre 1961.

La malade avait été hospitalisée à la clinique psychiatrique une première fois en avril - mai 1961 pour délire chronique évoluant depuis plusieurs années. Fin septembre 1961 elle est réadmise au service à la suite de la survenue d'un état d'agitation avec anxiété. Il s'agit d'une malade atteinte de délire de persécution assez bien structuré, de mécanisme intuitif avec hallucinations cénesthésiques et réactions sthéniques. La malade est mise au traitement par le 20 28 MD à raison de 3 fois une ampoule par voie I.M. par jour pendant 4 jours. L'agitation diminue sensiblement sans qu'on mette en évidence des effets secondaires. Cette thérapeutique est complétée par l'administration de chlorpromazine. Mais le contenu psychotique est tenace et peu influencé par les neuroleptiques. A la fin de son séjour en clinique psychiatrique la malade est transférée en H.P. par placement volontaire.

Cas 28.

C... Anita 13 ans

hospitalisée en octobre 1961

Il s'agit d'une jeune fille de 13 ans, psychopathe caractérielle, admise à la clinique pour tentative de suicide. Au service on relève à l'examen de la mythomanie et de l'impulsivité. Par ailleurs le niveau intellectuel de cette malade paraît normal. En cours d'hospitalisation la malade fait plusieurs crises d'agitation psychomotrice d'allure théâtrale nécessitant son isolement et l'utilisation d'un traitement au 20 28 MD. Dans le cas de cette malade l'administration de 20 28 MD par voie I.M. s'est révélée particulièrement efficace et spectaculaire du fait qu'une seule injection d'une ampoule suffisait à supprimer l'agitation et amenait un calme définitif. Nous n'avons pas noté l'apparition d'effets secondaires.

Cas 29.

A... Yvette 27 ans

hospitalisée en octobre 1961.

Il s'agit d'une malade atteinte de débilité mentale légère et de dysmorphisme avec ptosis congénital, oxycéphalie, cyphoscoliose. La malade est admise en clinique psychiatrique à la suite de l'apparition brusque d'un état d'agitation psychomotrice avec angoisse, céphalées, mouvements cloniques des membres. A l'admission on constate l'existence d'un délire polymorphe avec hallucinations acoustico-verbales et cénesthésiques, délire non systématisé et à thèmes érotiques. On relève également un gros désordre thymique avec angoisse, expansivité, exaltation, cris. Nous appliquons à la malade le traitement par le 20 28 MD à raison d'une ampoule par voie I.M. le premier jour, puis de deux ampoules les deux jours suivants. Ici

l'agitation ne diminue pas après trois jours de traitement. Le traitement est poursuivi à l'aide d'administration de chlorpromazine et de sismothérapie sous curare. On assiste à une évolution favorable au bout de trois semaines. Aucun effet secondaire n'a été relevé.

Cas 30.

J... Annette, 42 ans
hospitalisée en octobre 1961

La malade nous est adressée pour accès de manie apparu à la suite de l'hospitalisation du conjoint. Le tableau clinique comporte : fuite des idées; logorrhée, graphorrhée, fiction mégalomaniaque, perte du contrôle des affects, familiarité et agitation psycho-motrice. La malade est mise au traitement par le 20 28 MD en injection I.M. à raison de 3 ampoules par jour durant 3 jours. L'effet sédatif est marqué et satisfaisant dans ce cas. On ne note aucune manifestation secondaire. Par la suite la malade est traitée par la thiopropérazine.

Cas 31.(+)

S... Madeleine, 35 ans
hospitalisée en septembre 1961.

Au retour d'une cure thermale pour troubles circulatoires des membres inférieurs la malade est hospitalisée en clinique psychiatrique par suite de l'apparition d'un état mixte maniaco-dépressif avec troubles du comportement et agitation psycho-motrice. A l'admission on se trouve devant un tableau clinique de manie hargneuse avec agressivité et agitation. Le traitement par le 20 28 MD à raison de deux ampoules par voie I.M. pendant trois

(+) cf. note page 56

jours calme la malade et l'agitation hargneuse fait place à une forme d'état mixte où, sous des dehors de jovialité et d'expansivité, on parvient à retrouver des thèmes dépressifs. Le traitement est complété par la suite par l'administration prolongée de chlorpromazine.

Cas 32.(+)

E... Irène, 45 ans
hospitalisée en septembre 1961.

La malade a été lobotomisée en 1955 pour névrose obsessionnelle. On note dans les suites opératoires l'apparition d'un syndrome des lobotomisés avec des éléments de syndrome frontal (apragmatisme, perte de l'initiative) ce qui vaut à la malade plusieurs hospitalisations à la clinique psychiatrique. La malade est réhospitalisée pour la 4ème fois en septembre 1961. On note l'apparition d'idées d'auto-dépréciation, d'agressivité, de logorrhée, d'insomnie et d'agitation psycho-motrice, de récriminations, et de symptômes obsessionnels. On ne relève pas de signes de démence à l'examen clinique. Les tests psychologiques montrent un profil d'allure organique et l'encéphalographie gazeuse fractionnée met en évidence de l'atrophie cérébrale. La malade est soumise à un traitement par le 20 28 MD par voie orale à raison de 5 comprimés par jour. Au bout de quelques jours aucune amélioration de l'état d'agitation ne se dessine et nous associons alors d'autres neuroleptiques : de la thiopropérazine à doses progressives jusqu'à 9 comprimés à 1 mg par jour et de la chlorpromazine (3 comprimés par jour). Cette association fait apparaître bientôt un syndrome neuroleptique intense. Il comprend un syndrome parkinsonien avec

(+) cf. note page 36.

attitude figée, ralentissement du débit de la parole, lenteur des gestes, bradycinésie. Ce syndrome disparaît progressivement après la suspension de la médication neuroleptique. L'état d'agitation ne finit par céder qu'au bout d'un mois, et la sédation se fait nette surtout à la suite de l'encéphalographie gazeuse.

Cas 33.

M... Espérance, 26 ans
hospitalisée en juin 1962.

Il s'agit d'une psychose périodique maniaco-dépressive. La malade avait été hospitalisée à la clinique psychiatrique en 1961 pour dépression mélancolique. Elle est réadmise fin mai 1962 pour accès maniaque. Le tableau clinique comporte agitation psycho-motrice, logorrhée, fuite des idées, comportement tantôt ludique tantôt hargneux. Après quelques jours de traitement par halopéridol, qui n'apporte que peu de modifications à l'agitation de la malade, nous entreprenons un traitement par le 20 28 MD à raison de trois ampoules I.M. par jour. L'effet sédatif est immédiat, mais transitoire après chaque injection I.M. Parallèlement à ce traitement, des E.C. sont administrés à la malade. Après 9 jours de traitement par le 20 28 MD et 4 E.C., on assiste à une amélioration du tableau clinique : l'agitation diminue mais la malade reste hargneuse et revendicatrice alors que les autres éléments maniaques ont disparu. Au bout d'une semaine une rechute de l'accès maniaque se fait jour et cette fois la malade est traitée par halopéridol. Il faut trois semaines de traitement encore pour réduire cet accès maniaque. On n'a pas assisté dans ce cas à l'apparition d'effets secondaires.

Cas 34 (+)

S... Madeleine 36 ans
hospitalisée en mai 1962.

La malade avait été hospitalisée une première fois en septembre 1961 pour accès maniaque traité avec succès par 20 28 MD et chlorpromazine. Au milieu du mois d'avril 1962 un nouvel accès maniaque se déclare. A l'admission on note chez la malade de l'agitation psycho-motrice, de la logorrhée, une activité ludique avec note érotique persistante. La malade est mise au traitement par le 20 28 MD à raison de 3 ampoules par voie I.M. par jour. Au bout de 6 jours de traitement on assiste à une amélioration nette non seulement de l'agitation psycho-motrice mais aussi de l'ensemble du tableau clinique de manie. Le traitement de la malade est complété par l'administration de thiopropérazine. Au cours du traitement par le 20 28 MD aucun effet secondaire n'a été relevé.

Cas 35.

B... Anne, 63 ans
hospitalisée en mai 1962

Il s'agit d'une malade de 63 ans qui présente depuis plusieurs mois avant son admission un délire de persécution. A l'examen psychiatrique ce délire se révèle un délire paranoïde, de mécanisme hallucinatoire avec syndrome d'automatisme mental. On note par ailleurs de la logorrhée, des réactions anxieuses, sthéniques et de l'agitation psycho-motrice modérée. La malade est traitée par le 20 28 MD à raison de 15 mg par jour. Au bout d'une dizaine de jours on assiste à une nette amélioration non seulement de l'agitation mais aussi de l'angoisse et du contenu psychotique.

(+) cf. note page 36.

Le traitement est poursuivi pendant 7 jours encore, l'amélioration se maintient, le délire disparaît totalement et on obtient une critique satisfaisante de l'état pathologique. Dans ce cas le 20 28 MD s'est avéré efficace non seulement sur le symptôme agitation mais sur l'ensemble de la psychose. Aucun effet secondaire n'a été noté au cours du traitement.

Cas 36.

L... Jeanne, 57 ans
hospitalisée en mai 1962.

Le cas présent concerne une malade atteinte de psychose périodique et hospitalisée de nombreuses fois à la clinique psychiatrique. La malade est hospitalisée pour la 5ème fois par suite de l'éclosion d'un état psychotique aigu. A l'admission on se trouve en présence d'un tableau clinique de manie avec agitation, logorrhée, activité ludique, fuite des idées, labilité thymique avec euphorie prédominante. Nous entreprenons immédiatement un traitement par le 20 28 MD à raison de trois ampoules par jour par voie I.M. Ce traitement est poursuivi durant 15 jours. On observe à la fin du traitement une légère diminution de l'agitation psycho-motrice mais la sédation de l'état d'excitation est suffisante et les autres symptômes de la manie demeurent inchangés. Le traitement par le 20 28 MD est alors remplacé par l'administration de thiopropérazine et de chlorpromazine. Ce n'est qu'au bout de 20 jours de ce traitement que l'accès maniaque est entièrement jugulé. Le traitement par le 20 28 MD n'a donné lieu à aucun effet secondaire.

Cas 37.

S... Bernadine, 53 ans
hospitalisée en avril - mai 1962

La malade avait été hospitalisée à plusieurs reprises à la clinique psychiatrique pour délirium tremens ou délire infectieux. Elle est affligée d'un long passé d'imprégnation éthylique. Fin avril 1962 elle est réhospitalisée pour la 5e fois à la clinique psychiatrique par suite de l'apparition subite d'un état d'agitation psycho-motrice. Celui-ci s'accompagne de logorrhée et d'extériorisation désordonnée de thèmes délirants érotico-mystiques sans qu'on puisse mettre en évidence un délire véritablement structuré. La malade est soumise à un traitement par le 20 28 MD sous forme d'injections I.M. à la dose de 3 ampoules par jour pendant 11 jours. A la fin de ce traitement on constate une amélioration nette du tableau clinique : l'agitation a entièrement disparu et aucune idée délirante n'est plus exprimée. Par ailleurs l'épisode pathologique est critiqué de façon satisfaisante par la malade. Du point de vue des effets secondaires on relève dans les plaintes de la malade une sensation de sécheresse de la bouche. Le traitement est complété ultérieurement par l'administration de chlorpromazine. Dans ce cas la sédation de l'agitation psycho-motrice sous l'action du 20 28 MD s'est accompagnée de la disparition des éléments délirants.

Cas 38.

S... Conchetta, 18 ans
hospitalisée en mai 1962.

Cette malade avait été hospitalisée à la clinique psychiatrique à trois reprises pour épisodes psychotiques coïncidant avec des périodes menstruelles. L'épisode d'agitation ayant motivé l'hospitalisation actuelle est survenu 2 jours après un début de règles. A l'admission la malade est très agitée, logorrhéique, son comportement est maniéré et s'accompagne de stéréotypies gestuelles. Son

langage est flou et dissocié. L'examen neurologique est normal mais les examens complémentaires pratiqués montrent un oedème papillaire bilatéral au fond de l'oeil, des anomalies EEG à type de dysrythmie à prédominence théta, sans assymétrie ni anomalies en foyer. Il semble donc que ces épisodes psychotiques paroxystiques résultent de modifications dues à un trouble de l'équilibre endocrinien, à un syndrome hyperfolliculinique prémenstruel entraînant un oedème cérébral responsable de troubles psychiques. Afin de juguler l'agitation de la malade un traitement par 20 28 MD est institué. Il comprend l'administration de 20 28 MD sous forme d'injections I.M. de 3 ampoules par jour pendant 9 jours. L'agitation se calme progressivement sous l'effet de cette médication mais l'effet sédatif n'est satisfaisant que deux jours après les règles. Après 20 jours d'accalmie un nouvel état d'agitation survient en cours d'hospitalisation. Il coïncide avec l'apparition des règles. La malade est à nouveau traitée par 20 28 MD aux mêmes doses que précédemment durant 11 jours. L'effet sédatif intervient à nouveau 2 jours après la menstruation. On n'a pas noté d'effets secondaires au cours du traitement. La malade quitte le service munie d'une prescription médicamenteuse comprenant un traitement endocrinien associé à un traitement neuroleptique d'entretien.

Cas 39.(+)

K... Francine, 26 ans
hospitalisée en juillet 1962.

Cette jeune fille de 26 ans avait été hospitalisée une première fois à la clinique psychiatrique en novembre 1960 pour schizophrénie. Elle avait été traitée alors avec succès par chlorpromazine et sismothérapie. Une nouvelle hospitalisation s'avère nécessaire fin mai 1962. A l'ad-

(+) cf. note page 36.

mission on constate l'existence d'un état d'agitation psycho-motrice avec syndrome de dépersonnalisation, ambivalence, propos incohérants, comportement dissosié. La malade est traitée par le 20 28 MD sous forme de comprimés à raison de 3 comprimés par jours pendant 10 jours. L'agitation de la malade diminue sensiblement et de façon progressive sous l'effet de ce traitement. Par contre les signes de la série schizophrénique ne sont que légèrement modifiés. Au bout de 10 jours le traitement par le 20 28 MD doit être interrompu par suite de l'apparition d'une crise généralisée d'urticaire avec oedème des paupières. Cette manifestation secondaire ne tarde pas à disparaître après suspension de la médication neuroleptique pendant quelques jours. Le traitement par le 20 28 MD est remplacé ultérieurement par l'administration d'halopéridol, cette dernière thérapeutique entraînant une amélioration satisfaisante de l'état psychique.

Cas 40.

B... Renée, 34 ans
hospitalisée en juin 1962.

Il s'agit ici d'une psychose périodique. La malade est hospitalisée pour la 3ème fois en clinique psychiatrique pour psychose aigüe. L'épisode actuel est survenu quelques jours après une intervention gynécologique mineure. Il se caractérise par un état d'excitation maniaque avec agitation psycho-motrice, agressivité, logorrhée, fuite des idées. Dès son admission la malade est traitée par le 20 28 MD à raison de 3 ampoules par voie I.M. par jour. Ce traitement est poursuivi pendant 17 jours et entraîne la sédation de l'agitation à la fin du traitement. De même les autres symptômes maniaques s'estompent progressivement. Pendant l'administration du 20 28 MD la malade

présente pendant quelques jours des aphtes au niveau du palais et un début de phlébite du membre inférieur gauche. La malade quitte le service fin juin 1962 après une évolution favorable de l'accès maniaque.

Cas 41.

B... Claire, 38 ans
hospitalisée en mai -juin 1962.

La malade avait été hospitalisée une première fois à la clinique psychiatrique en 1957 pour délire toxi-infectieux post-grippal à thèmes mélancoliques. Elle fut traitée avec succès par des neuroleptiques et par sismothérapie. Elle est réhospitalisée fin mai 1962 à la clinique psychiatrique. Quelques jours avant son admission la malade entre brutalement dans un état d'angoisse qui s'accompagne d'agitation psycho-motrice. Il s'agit d'une agitation anxieuse avec idées de persécution, thèmes mélancoliques. Ces idées délirantes sont peu structurées et émises en désordre. La malade est traitée par le 20 28 MD en deux injections intramusculaires quotidiennes durant 9 jours. On observe sous l'effet de cette thérapeutique une diminution sensible de l'agitation, une disparition de l'angoisse et des idées délirantes. A la fin de l'hospitalisation on obtient même une bonne critique de l'épisode pathologique. Le traitement est complété par l'administration d'imipramine et de chlordiazepoxyde. Du point de vue des effets secondaires, on note l'apparition de vertiges en cours de traitement par le 20 28 MD sans modifications cardio-vasculaires.

Cas 42.

J... Caroline, 65 ans
hospitalisée en juin - juillet 1962.

Il s'agit d'une femme de 65 ans qui présente un délire chronique évoluant depuis plusieurs années. Elle avait été hospitalisée en juin 1962 en clinique médicale pour traitement d'une hypertension artérielle. Au cours de cette hospitalisation la malade fait une crise d'agitation psycho-motrice avec impulsion à la fugue et instabilité émotionnelle. A l'admission on relève un délire à thèmes mystiques et de persécution, de structure paranoïde, de mécanisme imaginatif et hallucinatoire. Les thèmes délirants sont exprimés sans grande conviction et de façon floue, incohérente. L'humeur est enjouée, euphorique. On note également une logorrhée marquée. La malade est aussitôt mise au traitement par le 20 28 MD à raison de 3 ampoules par voie I.M. par jour pendant 6 jours. A la fin de ce traitement on constate que l'agitation de la malade a notablement diminué; par contre le délire persiste, intact. La malade quitte le service, calme, mais continue à extérioriser des idées délirantes peu structurées. Nous n'avons pas observé de manifestations secondaires en cours de traitement.

Cas 43. (+)

E... Irène, 45 ans
hospitalisée en juillet - août 1962

Nous avons déjà envisagé le cas de cette malade lors d'une précédente hospitalisation (cas 32) La malade avait été lobotomisée en 1955 pour névrose obsessionnelle. Depuis 1954 elle a été hospitalisée 5 fois pour suites de cette lobotomie. Elle est réadmise en clinique psychiatrique début juillet 1962 en raison de l'apparition d'un état

(+) cf. note page 36.

d'agitation maniaque. A l'admission on relève un comportement inopportun, des récriminations, de la logorrhée. Son attitude paraît enfantine en ce sens qu'elle exécute tout ce qui lui passe par la tête sans frein ni logique. On ne note pourtant aucun signe de démence. Nous administrons d'emblée à la malade du 20 28 MD à raison de 3 comprimés de 20 28 MD par jour. Cette thérapeutique est poursuivie pendant 29 jours. L'agitation se calme peu à peu, le comportement devient moins inopportun. Le traitement est complété par l'administration d'halopéridol à la fin de l'hospitalisation. Aucun effet secondaire ne s'est manifesté.

Cas 44.

S... Berthe, 57 ans
hospitalisée en juin 1962

Il s'agit ici d'un délire chronique évoluant depuis de nombreuses années. La malade avait été hospitalisée une première fois à la clinique psychiatrique en 1950 et traitée par sismothérapie. Une nouvelle hospitalisation s'avère nécessaire début juin 1962 par suite de l'apparition d'un état d'agitation psycho-motrice. A l'admission on se trouve en présence d'une malade atteinte de délire chronique de persécution avec hallucinations olfactives et auditives, syndrome d'automatisme mental (vol de la pensée, induction des actes) réactions sthéniques. La malade est traitée dès son admission par des injections I.M. de 20 28 MD à raison de 3 ampoules par jour. Le traitement est poursuivi pendant toute la durée de l'hospitalisation, c'est-à-dire 25 jours. L'agitation se calme progressivement et à la fin de l'hospitalisation, la malade est relativement calme et souriante. Mais le

contenu délirant persiste, intact, quoique la malade semble y être plus indifférente. Le traitement est complété par l'administration d'halopéridol. Durant la période de traitement par le 20 28 MD, la malade manifeste quelques effets secondaires : faciès figé, de l'akathisie. Ces manifestations sont transitoires, peu accentuées et finissent par disparaître après suspension de l'administration de 2028 MD.

Cas 45.

W... Marie, 47 ans
hospitalisée en juin - juillet 1962.

Cette malade avait été hospitalisée à deux reprises à la clinique psychiatrique en 1946 et 1953 pour bouffée délirante polymorphe. Elle est réhospitalisée début juin 1962 pour un nouvel accès délirant aigu. A son admission elle présente un délire à thèmes de persécution et mystiques, de mécanisme hallucinatoire avec hallucinations visuelles, auditives, et cénesthésiques. Par ailleurs on note de l'agitation psycho-motrice. Après deux jours d'observation, la malade est traitée par le 20 28 MD en injections I.M. à la dose de 3 ampoules par jour. Au bout de 4 jours aucune modification ne se manifeste. La dose journalière de 20 28 MD est augmentée à 4 ampoules par voie I.M. Après 8 jours de traitement par le 20 28 MD l'agitation de la malade diminue légèrement mais l'effet sédatif n'est pas suffisant. Par ailleurs l'efflorescence délirante n'est modifiée en aucune façon. Ce n'est qu'après une série de 7 E.C. qu'on assiste à la disparition du délire avec une critique satisfaisante de l'épisode pathologique de la part de la malade. Un syndrome neuroleptique est apparu en cours de traitement par le 20 28 MD. Il se caractérisait par un aspect figé, une voie monotone et

hachée. Ces manifestations ont été légères et transitoires.

Cas 46.

B... Suzanne, 32 ans
hospitalisée en juin - juillet 1962

La malade avait présenté à deux reprises en 1958 et en janvier 1962 des épisodes délirants mystiques. Elle est réadmise en juin 1962 pour un état d'agitation psychomotrice. A l'admission on se trouve en présence d'un cas de bouffée délirante polymorphe. Il s'agit d'un délire à thèmes mystiques, de mécanisme imaginatif avec excitation psycho-motrice, logorrhée, agressivité et angoisse importante. La malade est soumise dès son admission à un traitement par 20 28 MD à raison de 3 ampoules I.M. par jour pendant 3 jours. On assiste à une diminution rapide et marquée de l'agitation psycho-motrice. Aucun effet secondaire n'est relevé. Le traitement est complété par l'administration d'une série de 7 E.C. à la malade. Cette dernière thérapeutique finit par aboutir à la disparition des éléments délirants.

Cas 47.

S... Yvonne, 53 ans
hospitalisée en juin - juillet 1962

Il s'agit d'une malade présentant depuis 5 ans un fond dépressif avec plaintes hypocondriaques. Elle a été hospitalisée à plusieurs reprises pour des troubles digestifs en particulier pour une ptose gastrique. En mai 1962 la malade fait un séjour en maison de repos. Après 3 semaines de séjour au cours desquelles l'état physique et nerveux de la malade semblait s'améliorer, un syndrome délirant apparaît subitement et la malade est alors transférée en clinique psychiatrique. Le tableau clinique est

est celui d'une bouffée délirante polymorphe à thèmes hypocondriaques et persécutifs, de mécanisme interprétatif. On note également des hallucinations visuelles et de l'agitation psycho-motrice. La malade est traitée par 20 28 MD d'abord sous forme d'injections I.M. à raison de 3 ampoules par jour puis sous forme de comprimés à raison de 3 comprimés par jour durant 35 jours. L'agitation de la malade diminue notablement au cours du traitement, de même les autres symptômes de la psychose, délire et hallucinations finissent par s'estomper. En fin d'hospitalisation la malade est entièrement guérie, et critique son épisode psychotique. Les effets secondaires sont réduits à une discrète raideur.

Cas 48.

P... Jacqueline, 29 ans.
hospitalisée en mai - juin - juillet 1962.

La malade est une schizophrène caractérielle dont les premier troubles remontent à 1954. A cette époque elle fut traitée par cure de Sakel. Par la suite elle est hospitalisée à 3 reprises à la clinique psychiatrique pour troubles du comportement, plaintes hypocondriaques, signes de la série schizophrénique. Elle est traitée par neuroleptiques, tranquillisants et psychothérapie. En mai 1962 la malade est réadmise pour la 4e fois à la clinique psychiatrique à cause de l'éclosion d'un accès délirant paranoïde avec agitation psycho-motrice. Il s'agit d'un délire à thèmes multiples notamment mystiques avec hallucinations visuelles, syndrome d'influence, troubles du comportement, nombreux signes de la série schizophrénique. Un traitement par 20 28 MD est entrepris, comprenant des injections I.M. de 20 28 MD à raison de 3 ampoules par jour. Au bout de 5 jours de cette thérapeutique, on ne constate pas de changement dans l'état de la malade. L'agitation persiste,

de même que le syndrome paranoïde n'est pas modifié. On adjoint alors la sismothérapie au traitement par le 20 28 MD. Le traitement par le 20 28 MD est poursuivi pendant 60 jours encore. L'amélioration met longtemps à se dessiner, mais en fin d'hospitalisation, la malade est calme, l'accès délirant est réduit, il persiste des éléments de schizophrénie caractérielle. Dans ce cas le 20 28 MD s'est révélé relativement inefficace : ce n'est que l'association de la sismothérapie au traitement neuroleptique qui s'est avérée capable de réduire l'accès délirant et d'obtenir une sédation suffisante de l'agitation psycho-motrice. Aucun effet secondaire n'est noté en cours de traitement par le 20 28 MD.

Cas 49.

M... Juliette, 34 ans
hospitalisée en août 1962.

La malade avait été hospitalisée une première fois en 1961 pour bouffée délirante aiguë ayant bien régressé sous l'effet d'un traitement par la chlorpromazine. En août 1962 un nouvel accès délirant apparaît brutalement. Il se caractérise par des idées délirantes de persécution peu élaborées, pauvres, survenant chez une personnalité fruste. Par ailleurs on note un état d'agitation psycho-motrice avec cris, tentatives de suicide. La malade est traitée par le 20 28 MD sous forme de comprimés à raison de 3 comprimés par jour. Après 11 jours de traitement la malade est remarquablement améliorée : les idées délirantes ainsi que l'agitation psycho-motrice ont disparu. L'amélioration est ici rapide et nette. L'épisode pathologique est critiqué par la malade à la fin de l'hospitalisation. Aucun effet secondaire ne s'est manifesté en cours de traitement par le 20 28 MD.

Cas 50.

W... Simone, 20 ans

Hospitalisée en juillet - août 1962.

La malade est hospitalisée début juillet 1962 par suite de l'apparition brutale d'un état maniaque atypique caractérisé par des symptômes de la série maniaque tels que logorrhée, fuite des idées, comportement ludique, agitation psycho-motrice. Mais à côté de ces signes maniaques on notait également des éléments dissociatifs : rires immotivés, troubles du cours de la pensée, regards en coin. Par contre aucun thème délirant n'est exprimé. Il semblait donc que cette malade devait être considérée comme une schizophrène. La malade est traitée dès son admission par du 20 28 MD à raison de 3 ampoules par voie I.M. par jour durant 3 jours puis 3 comprimés par jours pendant 14 jours. Le résultat de ce traitement sur l'agitation n'est pas favorable. Après chaque prise médicamenteuse la malade est " assommée " pendant une durée brève d'une demi-heure à une heure puis l'agitation reprend de plus belle. On n'obtient jamais une amélioration durable. Aucune manifestation secondaire n'est apparue en cours de traitement par le 20 28 MD. Celui-ci est remplacé ultérieurement par l'association halopéridol-sismothérapie. Sous l'effet de cette thérapeutique, l'amélioration se fait progressivement et à la fin de l'hospitalisation l'agitation maniaque cède, mais il persiste des signes de la série schizophrénique.

Cas 51.

L... Laure, 51 ans

hospitalisée en août - septembre 1962.

Il s'agit d'une premier épisode de bouffée délirante polymorphe apparu quelques jours avant l'hospitalisation de la malade. Cette psychose se manifeste par des

crises d'agitation psycho-motrice succèdant à des phases de stupeur, des hallucinations visuelles, des fausses reconnaissances, de l'exaltation, des sentiments d'étrangeté. La malade est traitée par des injections I.M. de 20 28 MD à raison de 3 ampoules par jour. Après 11 jours de traitement on note une amélioration spectaculaire du tableau clinique : l'agitation psycho-motrice disparaît et cette disparition entraîne également celle des autres éléments de la psychose. A la fin du traitement la malade est calme, lucide, les idées délirantes ont disparu. L'épisode pathologique est entièrement critiqué par la malade. Une raideur musculaire généralisée est survenue en cours de traitement par le 20 28 MD mais se résoud rapidement après suspension de la médication. L'amélioration de l'ensemble du tableau psychotique a été si satisfaisante qu'aucune autre médication n'a été nécessaire pour compléter le traitement.

Cas 52.

S... Irma, 28 ans.
hospitalisée en août - septembre 1962
Malade admise pour bouffée délirante polymorphe. Cet épisode pathologique s'est greffé sur un terrain névrotique avec d'importants conflits conjugaux. L'efflorescence psychotique apparaît brusquement 8 jours avant l'admission de la malade par de l'angoisse, des idées délirantes mystiques et de persécution, des fausses reconnaissances, par de la labilité d'humeur. A l'admission en clinique psychiatrique on relève un état d'agitation psycho-motrice avec labilité de l'humeur, sentiment d'étrangeté, dépersonnalisation, idées de persécution. Il s'agit d'un délire de persécution centré sur la personne du mari, de mécanisme interprétatif avec réactions sthéniques. Le traitement par

le 20 28 MD entrepris dès l'admission de la malade comprend des injections I.M. à raison de 3 ampoules par jour durant 13 jours. L'agitation de la malade est rapidement jugulée en quelques jours. Par contre la structure délirante de la psychose est moins influencée, quoique la production délirante diminue légèrement. Il subsiste des interprétations délirantes, et aucune critique valable de l'épisode pathologique n'est obtenue après la période de traitement par le 20 28 MD. Le traitement est poursuivi par substitution d'halopéridol à la place de 20 28 MD. Après un mois et demi de traitement neuroleptique il persiste un délire de persécution de mécanisme interprétatif avec croyance bien enracinée que le persécuteur est le mari, attitude sthénique. Lors du traitement par le 20 28 MD des effets secondaires se sont manifestés : ils ont consisté essentiellement en vertiges et en akathisie.

Cas 53.

T... Eliane, 25 ans
hospitalisée en août 1962.

Il s'agit ici d'un accès délirant survenu chez une personnalité schizophrénique. Cette bouffée délirante survient de façon brutale quelques jours avant l'hospitalisation de la malade. A l'admission on note de l'agitation psycho-motrice, des thèmes délirants diffus, des tendances interprétatives, des troubles du cours de la pensée, de l'ambivalence, du maniérisme. Un traitement par 20 28 MD est institué dès l'arrivée de la malade au service : il comprend d'abord des injections I.M. à raison de 4 ampoules par jour, puis la même dose sous forme de comprimés quelques jours après. L'effet sédatif sur l'agitation est net et la malade est rapidement calmée au bout de quelques jours. Mais le contenu délirant tarde à se dissiper. Après 8 jours

de traitement par le 20 28 MD apparaît un état de catatonie avec conservation des attitudes et signe de l'oreiller psychique. Nous associons alors au traitement par le 20 28 MD de la sismothérapie. L'amélioration est progressive. Elle porte à la fois sur le syndrome catatonique et sur la structure délirante. Après un mois de traitement, les idées délirantes et l'agitation psycho-motrice ont disparu. Mais il persiste quelques symptômes de la série schizophrénique. Les tests psychologiques ont montré un niveau intellectuel de débilité mentale légère (Q.I. = 79).

Cas 54.

D... Maris, 28 ans

hospitalisée en août - septembre 1962.

La malade avait été hospitalisée à deux reprises en 1956 et 1957 pour état mixte caractérisé par une évolution cyclique oscillant entre mélancolie et hypomanie. Les variations thymiques étaient incessantes : tantôt il y avait syndrome dépressif avec apragmatisme et des idées d'incurabilité, tantôt état hypomaniaque. La malade avait été traitée par neuroleptique et sismothérapie lors de ces deux hospitalisations. La malade nous est réadressée début août 1962 pour état dépressif. Celui-ci se manifeste par de l'asthénie, de l'apragmatisme, de l'insomnie, des céphalées et une humeur triste. On ne note pas d'idées proprement mélancoliques d'incurabilité et d'auto-accusation. Après 8 jours d'hospitalisation, on observe la transformation de l'état dépressif en tableau clinique de bouffée délirante polymorphe. Il se manifeste en premier lieu par un sentiment d'étrangeté du monde extérieur exprimé par la malade. Bientôt apparaît un état d'agitation psycho-motrice accompagné de logorrhée, de jeux de mots, de troubles du cours de la pensée, de thèmes délirants mystiques. La

malade est soumise au traitement par le 20 28 MD à raison de 4 ampoules par voie I.M. par jour. Ce traitement ne calme la malade que dans une faible mesure et bientôt des E.C. doivent être associés au traitement neuroleptique. Après une série de 7 E.C. et 28 jours de traitement par le 20 28 MD on assiste à la résolution de l'accès délirant. Après disparition de celui-ci il subsiste des éléments dépressifs faits de plaintes vagues, de fatigue, de tristesse. Le traitement est complété par l'administration d'imipramine qui amène peu à peu une amélioration sensible du tableau clinique. Dans ce cas l'agitation psycho-motrice a été légèrement calmée par l'administration de 20 28 MD mais il a fallu l'adjonction d'électrochocs pour renforcer l'effet sédatif et agir sur le fond de la psychose. Aucun effet secondaire ne s'est manifesté en cours de traitement par le 20 28 MD.

V. CONSIDERATIONS GENERALES CONCERNANT LES EFFETS CLINIQUES DU 20 28 MD.

I. Effets cliniques du 20 28 MD sur l'agitation psychomotrice.

Conformément aux constatations des auteurs ayant expérimenté l'action du 20 28 MD, nous avons observé une action sédative remarquable des injections intramusculaires de ce produit dans les états de grande agitation. L'effet est rapide : dès la première injection, après un intervalle de temps allant de 15 à 20 minutes, la gesticulation et les cris diminuent puis disparaissant. Souvent la malade s'endort, parfois elle est simplement somnolente. Il s'agit d'un sommeil peu profond en général.

Dans quelques cas l'accalmie est définitive après la première injection mais dans la plupart des cas l'effet sédatif est transitoire et l'agitation reprend au bout de deux à trois heures. D'autres injections sont nécessaires : pendant plusieurs jours la malade est traitée par injections I.M. de 20 28 MD à la dose moyenne de trois ampoules par jour. Sur nos 54 cas de malades agitées, 39 malades ont été ainsi soumises à des cures courtes de 3 à 10 jours, avec une durée moyenne de 4 jours. Il s'agissait, en recourant à ces traitements de courte durée, d'agir rapidement sur le symptome agitation et ensuite de remplacer le 20 28 MD par d'autres médications neuroleptiques destinées à servir de traitement de fond des psychoses. Chez 29 de nos 39 malades traités par le 20 28 MD en des cures de quelques jours la sédation de l'agitation a été définitive au bout de 2 à 3 jours le plus souvent. Par contre les 10 autres malades

n'ont pu être calmées de façon satisfaisante, les unes ne réagissant que faiblement à la médication, les autres ne présentant aucune diminution de leur agitation. On peut alors se demander quels états d'agitation sont le plus facilement réduits. DAUMEZON pense que les meilleurs résultats sont obtenus dans les cas qui s'accompagnent d'une altération très faible du niveau de conscience, les types les plus nets étant les agitations réactionnelles et les agitations inquiètes des vieillards non confus. Nous n'avons pas réussi à vérifier cette assertion et il nous a semblé que, comme le dit LEYRIE, "l'efficacité du produit apparaît comme tout à fait imprévisible ". Malgré cela, il nous a paru que l'effet sédatif est moins spectaculaire et moins rapide dans les cas d'agitation mineure où l'excitation est surtout intérieure et ne donne pas lieu à de grands débordements moteurs. Ces malades extériorisent souvent un comportement de va-et-vient désordonné et stérile, sont revendicateurs et inopportuns ou logorrhéiques et tachypsychiques. Dans ces cas il faut souvent prolonger la durée du traitement pour obtenir une modification de l'état d'excitation. Si l'agitation psychomotrice est en général rapidement jugulée dans ces traitements de courte durée, l'action du 20 28 MD sur les autres symptômes psychopathiques ne peut être mise en évidence. En particulier le contenu délirant, les hallucinations, l'angoisse sont peu influencés. Il faut dire que l'action du 20 28 MD sur le fond de la psychose n'a pas été recherchée dans la perspective de cette étude, où nous nous proposions, dans un but essentiellement pratique, de vérifier la capacité sédative de cette médication dans la mesure où, suivant en cela l'opinion de la majorité des auteurs, nous considérions le 20 28 MD comme un médicament d'urgence et non comme un médicament de fond. Dans la presque totalité des cas après

action efficace du 20 28 MD sur l'agitation psycho-motrice, les symptômes de délire de nos malades ont persisté mais sont exprimés avec moins de véhémence. On observe alors une sorte d'assoupissement, non de l'activité délirante elle-même, mais de son expression. Pourtant dans de rares cas, deux cas notamment, la disparition de l'agitation s'accompagne de la résolution de toute la psychose. Le premier cas (cas 12) concerne un état d'agitation psychomotrice particulièrement intense survenu chez une femme de 41 ans présentant des signes d'imprégnation éthylique. Lors de son admission mouvementée au cours de laquelle elle extériorisait un délire de poursuite intensément vécu avec hurlements de terreur, aggressivité, comportement de fuite et onirisme, la malade est immédiatement traitée par des injections I.M. de 20 28 MD à raison de 4 ampoules par jour durant 2 jours. Après 48 heures de ce traitement l'agitation disparaît, la malade est calme et lucide, les symptômes psychotiques disparaissent totalement et sont critiqués quelques jours après. La guérison est totale et définitive. Le 2ème cas (cas 14) est celui d'une schizophrène présentant un épisode délirant aigu à thèmes mystiques. Chez cette malade, la disparition de l'agitation, après 2 injections I.M. de 20 28 MD pendant 2 jours, s'accompagne d'un évanouissement du contenu délirant mais il n'y a pas de critique véritable. Peut-on penser à la lumière de ces deux observations que certaines efflorescences psychotiques aigues puissent être balayées rapidement et dans la totalité de leurs symptômes sous l'effet du 20 28 MD avant tout efficace sur le symptôme agitation? Nous ne saurions l'affirmer puisqu'il s'agit d'exceptions et qu'il n'est pas possible d'éliminer l'hypothèse d'une extinction spontanée du processus pathologique.

2. Effets cliniques de 20 28 MD sur l'affection en cause

Poursuivant nos recherches sur l'action clinique du 20 28 MD dans les états d'agitation psycho-motrice, nous avons été amenés, dans le cas de certaines malades, à recourir à des traitements de longue durée allant de 11 à 65 jours avec une moyenne de 18 jours. 15 malades parmi nos 54 cas ont été ainsi soumises à des cures de longue durée (+) Notre objectif principal a encore été dans ces cas de vérifier l'action sédative du 20 28 MD en ce qui concerne l'état d'agitation de ces malades. Mais comme il s'agissait de cures neuroleptiques prolongées il nous était loisible de considérer concomittamant l'action du 20 28 MD sur l'agitation psycho-motrice et sur les autres symptômes des psychoses. En ce qui concerne l'action du 20 28 MD sur l'agitation psycho-motrice nous l'avons trouvée nette dans 10 cas. Dans trois cas cette action sédative s'est avérée moins prononcée et insuffisante. Dans deux cas elle était nulle. Certains auteurs ont observé une action sur les phénomènes délirants et un effet hallucinolytique du 20 28 MD. Cette action du 20 28 MD serait néanmoins de moindre intensité que celle constatée avec l'halopéridol dont la structure chimique est très voisine de celle du 20 28 MD. En ce qui nous concerne, 9 de nos 15 malades n'ont pas été influencées quant à leur affection même, c'est à dire le fond de leur psychose. Pourtant l'action sédative a pu, dans 3 cas notamment, s'accompagner d'un assoupissement de l'activité délirante de sorte que ces malades donnaient l'impression de se distancer par rapport à leurs préoccupations délirantes.

(+) il s'agit des cas 35, 36, 37, 40, 43, 44, 47, 48, 50, 51, 52, 49, 53, 54.

Dans 6 cas, par contre, on assistait à la guérison de l'affection elle-même. Ces 6 cas comprennent 4 bouffées délirantes polymorphes, un syndrome excito-confusionnel chez une éthylique chronique, un état d'excitation maniaque (+). Là encore, il nous a paru difficile de conclure s'il s'agit de cas de guérison spontanée, ou s'il fallait attribuer au 20 28 MD des propriétés spécifiques antihallucinatoires analogues à celles de l'halopéridol. On peut dire néanmoins que, s'il n'est pas prouvé que le 20 28 MD raccourcisse la durée de l'affection, les malades sont remarquablement calmées sous l'influence de cette médication.

III. Effets secondaires observés au cours de l'administration du 20 28 MD.

Certains auteurs ont relevé parmi les effets secondaires dûs à l'administration du 20 28 MD des phénomènes variés. En premier lieu ils signalent des phénomènes subjectifs, c'est-à-dire des troubles ressentis par les malades et dont ils se plaignent après avoir reçu une dose du médicament. Il s'agit surtout de nausées, de vomissements, de céphalées, de crampes musculaires, de troubles cénesthopatiques divers. Parfois les auteurs relèvent des troubles plus vagues tels que malaise généralisé ou sensation d'insécurité. En second lieu on note des phénomènes objectifs. Ils consistent surtout en modifications cardio-vasculaires, pâleur, tachycardie, chutes de la tension artérielle, tendances lipothymiques. Mais ce qui est abondamment décrit c'est le cortège de symptômes constituant le syndrome neuroleptique. On y relève des symptômes extrapyramidaux : akinésie, raideur musculaire, akathisie, tasikinésie, syndrome excito-moteur, syndrome oral, nervosité, état d'exas-

---

(+) il s'agit des cas 35, 37, 40, 47, 51, 49.

pération. Quant à nos propres observations elles nous ont montré que les effets secondaires apparus en cours de traitement par le 20 28 MD étaient très variables et très inconstants d'un cas à l'autre. Chez les grands agités sur qui l'effet thérapeutique du 20 28 MD était le plus marqué, nous n'avons en général noté ni plaintes subjectives ni syndrome neuroleptique. Par contre un état de somnolence transitoire a été fréquemment observé. Dans les cas d'agitation mineure, et à fortiori dans les cas de malades non agitées traitées par le 20 28 MD dans le but d'étudier le retentissement EEG de ce produit, les effets secondaires nous paraissaient plus fréquents, du moins en ce qui concerne les phénomènes subjectifs. Un certain nombre de malades ont présenté en cours de traitement des manifestations secondaires gênantes et parfois même inquiétantes. Nous classerons ces effets secondaires sous 3 rubriques : manifestations neurovégétatives, syndrome neuroleptique, manifestations allergiques.

a) manifestations neuro-végétatives.

Un certain nombre de sujets ont ressenti au cours du traitement par le 20 28 MD des sensations subjectives souvent accusées. Il s'agissait de nausées, de vomissements, de vertiges, de céphalées, de sècheresse de la bouche. D'autres patients signalaient des troubles plus vagues tels qu'une sensation de malaise généralisé. Nous n'avons pas noté de modifications cardio-vasculaires importantes. Si l'une de nos malades a manifesté à un moment donné des tendances lipothymiques, l'examen de la T.A. ne nous a pas permis d'enregistrer des variations significatives. Si nous avons relevé des modifications tensionnelles elles n'ont été que peu accentuées, de l'ordre de 2 - 3 cm de mercure dans

le sens d'une diminution de la T.A. Dans plusieurs cas de manifestations neuro-végétatives, les malades extériorisaient une forte angoisse qui entraînait parfois un état d'agitation paradoxale.

b) Syndrome neuroleptique.

D'une façon générale les troubles extrapyromidaux survenus en cours de traitement par le 20 28 MD seul nous ont paru beaucoup moins fréquents et moins impressionnants que ceux dûs à l'administration d'autres neuroleptiques majeurs comme la thiopropérazine ou l'halopéridol. Dans 5 de nos cas seulement un tableau de syndrome parkinsonien s'est affirmé de façon peu nette. Il s'est traduit par une légère hypertonie musculaire avec parfois phénomène de la roue dentée, attitude soudée, tremblement des extrémités, akinésie. Dans deux cas la symptomatologie extramyramidale a consisté en akathisie. Par contre nous avons constaté la fréquence de sensations d'ordre cénesthésique(paresthésies, fourmillements, sensations de crampes musculaires) de façon plus importante qu'avec d'autres médications neuroleptiques. LEYRIE signale un syndrome oral parmi les manifestations secondaires dues aux neuroleptiques. Des troubles voisins, nous semble-t-il, sont ceux présentés par 2 de nos malades. Il s'agissait de troubles de la déglutition et de troubles respiratoires. La première malade (cas 24) présentait des troubles de la déglutition, de la gêne respiratoire et du tirage. Chez la deuxième malade (cas 17) le tableau était plus impressionnant et dramatique. Cette patiente, atteinte de bouffée délirante polymorphe, présentait en cours de traitement neuroleptique un syndrome parkinsonien intense avec une paralysie des muscles péribuccaux, une impossibilité de protusion de la langue, des troubles de la déglutition et un encombre-

ment tranchéobronchique. L'état de la malade devenant alarmant, la malade fut transférée dans un service de réanimation. Elle a pu être tirée d'affaire en quelques jours par suite de l'administration de tonicardiaques, de la rééquilibration électrolytique et de l'aspiration trachéale. Il est à remarquer que ces deux malades avaient reçu en association avec du 20 28 MD, de la chlorpromazine (2oo mg par jour). Cette association de 20 28 MD avec un autre neuroleptique majeur nous a semblé plus particulièrement génératrice d'intenses manifestations extrapyramidales. Nous avons pu constater ce fait dans 2 autres observations. La première malade (cas 6) reçut deux comprimés de nitoman et 2 injections de 20 28 MD. Il en résulta un syndrome parkinsonien franc. La deuxième malade (cas 5) a été traitée par 10 comprimés de thiopropérazine à 1 mg. Cette médication a entraîné un syndrome parkinsonien très net. En associant deux comprimés de 20 28 MD on constate une augmentation du syndrome neuroleptique avec en plus des phénomènes subjectifs de malaise généralisé, de vertiges, de tendances lipothymiques, de la nervosité, de l'akathisie. Il semble donc que le 20 28 MD potentialise l'action des autres neuroleptiques du point de vue des effets secondaires mais que seul, employé à des doses inférieures à 80 mg, dose suffisante en général pour obtenir la sédation de l'agitation, il ne puisse produire un syndrome extrapyramidal intense.

c) manifestations allergiques.

Ces effets secondaires se sont manifestés très rarement. Nous avons observé dans un cas une crise d'urticaire généralisé avec oedème de Quincke au niveau des paupières. Il s'agissait d'une malade particulièrement sensible qui avait fait précédemment un ictère lors d'un traitement par

la chlorpromazine.

Parmi les effets secondaires notés par LEYRIE nous n'avons pa pu retrouver les frissons généralisés, les insomnies nocturnes, l'abattement diurne, les crises paroxystiques du 3e jour, ni les crises hystériformes signalés par cet auteur. Nous pouvons donc conclure en disant qu'utilisé seul en vue de l'obtention d'une sédation rapide de l'agitation, le 20 28 MD ne nous paraît pas provoquer souvent d'effets secondaires gênants. Par contre l'association à d'autres médications d'action neuroleptique a souvent été responsable de la survenue de tableaux cliniques extrapyramidaux impressionnants.

VI. ETUDE ELECTRO - ENCEPHALOGRAPHIQUE (E.E.G.)

Dans ce chapitre nous nous proposons d'exposer quelques considérations qui se sont imposées à nous en ce qui concerne le retentissement EEG. du 20 28 MD. Nous avons pu pratiquer un enregistrement EEG dans 30 cas. L'existence d'agitation psycho-motrice chez nos malades interdisait le recours à l'enregistrement EEG. Nous avons alors entrepris une expérimentation EEG chez d'autres malades hospitalisées pour des raisons diverses et ne présentant pas ces symptômes d'agitation psychomotrice ou chez des malades antérieurement traitées par le 20 28 MD et dont l'agitation avait disparu sous l'effet de ce traitement. D'autre part nous avons été amenés à étudier les tracés EEG de sujets sous traitement chronique.

L'expérimentation a été conduite de la façon suivante : une ampoule de 20 28 MD à la dose de 20 mg a été injectée par voie I.M. à chaque malade au cours d'un enregistrement EEG avec analyse de fréquence. En même temps que le tracé a été relevé, les effets secondaires manifestés par la malade ont été notés.

Comme nous l'avons signalé précédemment, il nous est apparu que les effets secondaires observés, notamment du point de vue neuro-végétatif, étaient nettement plus accentués chez ces malades non agitées. En effet lors des enregistrements EEG la plupart des malades extériorisait,à des degrés divers, différentes manifestations secondaires. Nous avons souvent relevé des sensations de malaise généralisé ou d'insécurité, des vertiges, des céphalées, des paresthésies au niveau des membres, des précordialgies. Cer-

taines de nos malades ont réagi à ces diverses sensations par une légère agitation anxieuse ou nous ont assuré, après l'enregistrement, avoir ressenti une pénible impatience, de la nervosité intérieure, ou de l'angoisse. Parfois, mais rarement, on a pu observer une légère baisse de la tension artérielle immédiatement après l'enregistrement. Il s'agissait d'une baisse légère de 2 à 3 cm de Hg accompagnée de tachycardie. Ces manifestations ont disparu après un intervalle de temps de 20 à 30 minutes après l'enregistrement et ont été remplacées en général par de la somnolence.

En ce qui concerne les tracés EEG relevés dans ces 30 cas, nous avons pu noter les constatations suivantes :

1. L'apparition sur le tracé standard, au bout de 5 à 10 minutes, d'un ralentissement du rythme de base qui passe à 7,6 et même 5 cycles / secondes avec présence de bouffées d'ondes lentes thêta et delta, prenant parfois la morphologie d'un pointe-onde dégradé. A l'analyse de fréquence, le ralentissement est parfois visible dès la deuxième minute après l'injection.

2. A plusieurs reprises est apparue une diffusion très atypique vers l'avant des rythmes alpha ainsi ralentis.

3. Nous avons également retrouvé plusieurs fois une activation de foyers soit épileptiques soit vasculaires (séquelles d'accidents anciens)

4. Enfin, presque toujours les modifications électriques les plus importantes ont lieu parallèlement à l'action clinique du produit.

On remarquera que MORIN et ses collaborateurs n'ont décrit que des modifications minimes de tracés EEG enregis-

trés sous 20 28 MD. Il s'agissait de resynchronisation des tracés, d'un discret ralentissement et d'une activation du tracé dans des cas bien définis. Il est permis de penser que le caractère minime des modifications constatées par MORIN dans 25 cas sur 30 est dû au fait que les doses injectées étaient trop faibles : 5 à 10 mg. Avec nos doses de 20 mg nous n'avons fait qu'administrer une dose clinique courante.

C O N C L U S I O N S

Nos résultats thérapeutiques concernant l'action du 20 28 MD confirment les observations faites par d'autres auteurs sur l'effet clinique essentiel de ce médicament, à savoir l'effet sédatif puissant dans tous les cas cliniques d'agitation psycho-motrice de quelque origine qu'ils soient. De ce point de vue le 20 28 MD nous a donné satisfaction dans plus de deux tiers des cas. Il est donc vrai qu'il s'agit là du médicament-type de l'urgence psychiatrique.

Utilisé comme tel, en cures courtes de quelques jours, il permet une meilleure approche diagnostique de ces malades difficilement abordables au moment de leurs paroxysmes d'excitation psycho-motrice, les neuroleptiques usuels ne provoquant pas la sédation suffisante dans certains cas. Il autorise par la suite l'emploi de médicaments neuroleptiques plus spécifiquement actifs sur les symptômes hallucinatoires et délirants.

Le 20 28 MD rend d'appréciables services également dans le cas de malades déjà traités en cours d'hospitalisation par d'autres thérapeutiques et entrant subitement dans un état d'agitation incoercible.

L'utilisation du 20 28 MD semble pouvoir être étendue aux cas de malades hospitalisés en clinique médicale. Il s'agit de cas primitivement " non psychiatriques ", par exemple des ivresses pathologiques, des états d'agitation chez les asystoliques, des artério-scléreux ou des cancéreux.

En effet, le médicament possède une bonne tolérance,

son action est rapide, ses effets secondaires peu gênants. Il peut être associé à la sismothérapie, à d'autres produits sédatifs comme les barbituriques, les tranquillisants et les neuroleptiques. En ce qui concerne ces derniers, l'association du 20 28 MD avec l'un d'entre eux augmente souvent l'effet sédatif, il y a potentialisation de cet effet. Mais comme il y a également potentialisation du point de vue des effets secondaires, il faut utiliser de faibles doses de 20 28 MD en cas d'association.

Nous avons utilisé le 20 28 MD également en cures prolongées, soit dans le cas d'agitation persistante et répétée, soit pour obtenir une action sur la psychose elle-même, en particulier sur le délire et les hallucinations. Cette dernière action nous a semblé inconstante et peu prononcée dans de nombreux cas, moins importante en tout cas que celle de l'halopéridol, voisin du 20 28 MD chimiquement. Elle est surtout imprévisible. L'administration du 20 28 MD semble donc moins intéressante dans ces dernières indications.

L'étude électro-encéphalographique avec analyse de fréquence, entreprise chez un certain nombre de malades après administration de 20 28 MD, a permis de mettre en évidence un ralentissement du rythme de base avec apparition de bouffées lentes thêta et delta. Dans certains cas on constatait l'activation de foyers épileptiques et vasculaires. Ces modifications électriques se sont manifestées parallèlement à l'action clinique du produit.

Nous pensons avoir ainsi mis en relief les qualités sédatives du 20 28 MD, médicament d'urgence psychiatrique dans les états d'agitation psycho-motrice. L'intérêt qui s'attache à l'utilisation de cette substance provient de sa maniabilité, de sa bonne tolérance et de sa rapidité

d'action. Le 20 28 MD permet, dans les délais les plus brefs, d'aborder le traitement de fond de chaque affection.

VU
STRASBOURG, le 6 mars 1963.
Le Président de Thèse :

signé : KAMMERER.

VU
STRASBOURG, le 16 mars 1963.
Le Doyen de la Faculté de Médecine :

signé : R. FONTAINE.

VU et PERMIS d'IMPRIMER
STRASBOURG, le 19 mars 1963.
Le Recteur de l'Académie
Président du Conseil de l'Université :

signé : J.F. ANGELLOZ.

B I B L I O G R A P H I E

1) DAUMEZON, G., AUDISIO, M., CONTE, C., et HUGUET, P. : Note sur l'essai à l'admission du fluro-méthoxy-phényl-pipérazine-butyrophénone (20 28 MD). Annales Médico-Psychologiques, 118ème année T 1, n° 3, (1960), p.539 - 541.

2) DEBERDT, R. : Etude d'un nouveau halopéridol : le R. 20 28 Acta Neurologica et Psychiatrica Belgica, Vol. 60, fasc. 7 (juillet 1960), p.663.

3) DEBERDT, R. : Expérimentation clinique et étude "double blind" du 20 28 MD en psychiatrie. Acta Neurologica et Psychiatrica Belgica, Vol. 60, fasc. 7, (juillet 1960), p.663-676.

4) DELAY, J., DENIKER, P., LEYRIE, J. et DONNET, J.L. : Le 20 28 MD (butyro-phénone pipérazinée) est un neuroleptique d'action complexe. Annales Médico-Psychologiques, 118ème année, T 2, n°4, (1960), p. 749 - 753.

5) FOUKS, LAINE, MATHIS, PAGOT, FERRANT, DELAVALLADE, RIOU : Note sur l'utilisation clinique du 20 28 MD. Annales Médico-Psychologiques, 119ème année, T 1, n° 2, (1961), p.135 - 140.

6) FOUKS, LAINE, MATHIS, PAGOT, FERRANT, DELAVALLADE, RIOU : Neuroleptiques, psychotoniques et thymo-leptiques nouveaux. Annales Médico-Psychologiques, 118ème année, T 2, N° 5, (décembre 1960), p.931 - 7.

7) LEYRIE, J. : A propos de l'expertise psychopharmacologique, contribution à l'étude discriminative au laboratoire et en clinique des neuroleptiques et tranquillisants. Thèse 1961, Lyon, Imprimerie Bosc Frères, 1961, p.79 - 117.

8) KAMMERER, Th., SINGER, L., GEISSMANN, P., GUTBUB, Th., SICHEL, C. et WAGNER, M. : Etude clinique et E.E.G. de l'action du 20 28 MD. Annales Médico-Pyschologiques, 120ème année, T 2, n°4, (Novembre 1962), p.535 - 540.

9) MASQUIN, P., DERMENGHEM, J.F. : Action du 20 28 MD dans les états d'agitation anxieuse chez des artério-scléreux.
Annales Médico-Psychologiques, 118ème année T 2, (1960), p.943 - 948.

10) MASQUIN, P., et DERMENGHEM, J.F. : Indications majeures et limites du 20 28 MD en Clinique Psychiatrique.
Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes. (Montpellier, 10 - 15 juillet 1961).

11) MORIN, G., VIGNOT, P. et BOUCHACOURT, A. : Utilisation d'un neuroleptique de la série des butyrophénones (20 28 MD) en E.E.G. clinique.
Revue Neurologique (périod.) T 103, n°3, (1960), p.272 - 275.

12) MORIN, G., BOUCHACOURT, A., VIGNOT, P. et COULONJOU, R. : Utilisation diagnostique en E.E.G. clinique d'un neuroleptique, le butyrophénone MD 20 28.
Presse Médicale 69, (29 avril 1961), p.915 - 916.

13) PAQUAY, J., ARNOULD, F. et BURTON, P. : Etude clinique du R 20 28 en psychiatrie.
Acta Neurologica et Psychiatrica Belgica, Vol. 60, fasc. 7 (juillet 1960), p.677-682.

14) PARIENTE, M., MADRE, J.C., KIPMAN, S.D. : L'utilisation du 20 28 MD dans les états d'agitation.
Annales Médico-Psychologiques, 118ème année, T 2, (1960), p.938 - 943.

15) PERRIN, J. et SIFFERMANN, A. : Le fluoro-méthoxyl-phényl-pipérazine-butyrophénone (20 28 MD). Notre expérience sur une trentaine de malades.
Communication à la réunion de psychiatrie de l'Est, séance du 13 mai 1961. Cité in Annales Médico-Psychologiques, 119ème année, T 2, n° 2, (1961) p.371.

16) SINGER,L., GEISSMANN, P., GUTBUB, Th. : Action clinique sur les états d'agitation du 20 28 MD (fluoro-méthoxyl-phényl - pipérazine-butyrophénone). Etude E.E.G. Premiers résultats. Communication à la réunion de Psychiatrie de L'Est, séance du 13 mai 1961. Cité in Annales Médico-Psychologiques, 119ème année T 2, n° 2, (1961), p.370 - 371.

17) SOULAIRAC, A., SCHAUB, Cl., MOREL, P. : Action d'une butyrophénone-pipérazine (20 28 MD) seule ou en association, sur les états d'agitation aiguë. Presse Médicale, 70 ème années, n° 17 (7 avril 1962), p. 805 - 806.

18) VAUTERIN, C. et ROBERT, J. : Le 20 28 MD en pratique médicale courante. Communication aux Journées de Bichat. Hôpital de la Salpêtrière, Paris XIIIe, (5 octobre 1961).

TABLE DES MATIERES

Pages :

I. Introduction 1

II. Résultats de l'expérimentation animale . . . 4

III. Essais cliniques d'autres auteurs 9

IV. Essais cliniques portant sur 54 cas d'agitation psycho-motrice 19

1. Cas cliniques étudiés 19

2. Modalités de traitement 20

3. Observations cliniques 22

V. Considérations générales concernant les effets cliniques du 20 28 MD 67

VI. Etude E.E.G. 76

VII. Conclusion 79

VIII. Bibliographie . . . . . 82.